



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0005540
(43) 공개일자 2020년01월15일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6886 (2018.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2018.05)
C12Q 2600/106 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7030217</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년04월13일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년10월15일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2018/027561</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2018/191660
국제공개일자 2018년10월18일</p> <p>(30) 우선권주장
62/485,874 2017년04월14일 미국(US)
62/628,227 2018년02월08일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1</p> <p>(72) 발명자
코와네츠, 마신
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
후세니, 마루크
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
조우, 웨이
미국 94080-4990 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1</p> <p>(74) 대리인
장덕순, 이귀동</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 122 항

(54) 발명의 명칭 **암의 진단 및 치료 방법**

(57) **요약**

본 발명은 암의 치료를 위한 진단 방법, 치료 방법, 및 조성물을 제공한다. 본 발명은, 적어도 부분적으로, 암을 가지고 있는 개체로부터 수득된 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 하나 이상을 기반으로 하는 면역-점수 발현 수준이 PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))에 의한 치료의 치료적 효능을 예측하는 방법에서 사용될 수 있는 발견을 기반으로 한다.

(52) CPC특허분류
C12Q 2600/158 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법으로서, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준인, 방법.

청구항 2

암을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법으로서, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준인, 방법.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 초과이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 4

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인하는, 방법.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 미만이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 PD-L1 결합 길항제 이외의 또는 그것에 추가한 항-암 요법의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 6

암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 하기의 단계를 포함하는, 방법:

- (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 것으로 결정되었고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준인, 단계, 및
- (b) 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준을 기초로 하여 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 상기 개체에게 투여하는 단계.

청구항 7

암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 결정되었고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준인, 방법.

청구항 8

청구항 1 내지 3, 6, 및 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수

준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 최상위 80번째 백분위수에 있는, 방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 최상위 50번째 백분위수에 있는, 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 최상위 20번째 백분위수에 있는, 방법.

청구항 11

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 참조 모집단은 암을 가지고 있는 개체의 모집단, PD-L1 결합 길항제 요법으로 치료되어던 제1 서브셋 및 비-PD-L1 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋으로 구성된 개체의 모집단이고, 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법은 PD-L1 결합 길항제를 포함하지 않는, 방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 참조 면역-점수 발현 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기반으로 하는 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리시키고, 상기 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선되는, 방법.

청구항 13

청구항 11 또는 12에 있어서, 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기반으로 한 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리시키고, 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선되는, 방법.

청구항 14

청구항 12 또는 13에 있어서, 치료에 대한 반응성은, 무진행 생존 (PFS)에서 증가되는, 방법.

청구항 15

청구항 12 또는 13에 있어서, 치료에 대한 반응성은, 전체 생존 (OS)에서 증가되는, 방법.

청구항 16

청구항 1 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은, 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준의 평균인, 방법.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준의 평균은, 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 정규화된 발현 수준의 평균인, 방법.

청구항 18

청구항 1 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준의 중앙인, 방법.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 상기 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 정규화된 발현 수준의 중앙인, 방법.

청구항 20

청구항 17 또는 19에 있어서, 상기 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 정규화된 발현 수준은 참조 유전자로 정규화된 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준인, 방법.

청구항 21

청구항 1 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, 참조 면역-점수 발현 수준은 사전-배정된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준인, 방법.

청구항 22

PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준인, 방법.

청구항 23

암을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법으로서, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준인, 방법.

청구항 24

청구항 22 또는 23에 있어서, 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 초과이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 25

청구항 22 또는 23에 있어서, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인하는, 방법.

청구항 26

청구항 22 내지 25 중 어느 한 항에 있어서, 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 미만이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 PD-L1 결합 길항제 이외의 또는 그것에 추가한 항-암 요법의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 27

암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 하기의 단계를 포함하는, 방법:

(a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 것으로 결정되었고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준인, 단계, 및

(b) 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준을 기초로 하여 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 상기 개체에게 투여하는 단계.

청구항 28

암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이 결정되었고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준인, 방법.

청구항 29

청구항 22 내지 24, 27, 및 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 최상위 80번째 백분위수에 있는, 방법.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 최상위 50번째 백분위수에 있는, 방법.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 최상위 20번째 백분위수에 있는, 방법.

청구항 32

청구항 22 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 상기 참조 모집단은 암을 가지고 있는 개체의 모집단, PD-L1 결합 길항제 요법으로 치료되었던 제1 서브셋 및 비-PD-L1 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋으로 구성된 개체의 모집단이고, 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법은 PD-L1 결합 길항제를 포함하지 않는, 방법.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 참조 면역-점수 발현 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기반으로 하는 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리시키고, 상기 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선되는, 방법.

청구항 34

청구항 32 또는 33에 있어서, 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기반으로 한 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리시키고, 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선되는, 방법.

청구항 35

청구항 33 또는 34에 있어서, 치료에 대한 반응성은, PFS에서 증가되는, 방법.

청구항 36

청구항 33 또는 34에 있어서, 치료에 대한 반응성은, OS에서 증가되는, 방법.

청구항 37

청구항 22 내지 36 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은, 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준의 평균인, 방법.

청구항 38

청구항 37에 있어서, 상기 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 평균 발현 수준은, 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 정규화된 발현 수준의 평균인, 방법.

청구항 39

청구항 22 내지 36 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준의 중앙인, 방법.

청구항 40

청구항 39에 있어서, 상기 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 정규화된 발현 수준의 중앙인, 방법.

청구항 41

청구항 38 또는 40에 있어서, 상기 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 정규화된 발현 수준은 참조 유전자로 정규화된 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준인, 방법.

청구항 42

청구항 22 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 사전-배정된 발현 수준인, 방법.

청구항 43

PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법으로서, 상기 개체로부터의 샘플 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준인, 방법.

청구항 44

암을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법으로서, 상기 개체로부터의 샘플 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준인, 방법.

청구항 45

청구항 43 또는 44에 있어서, 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 초과이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 46

청구항 43 또는 44에 있어서, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로 개체를 확인하는, 방법.

청구항 47

청구항 43 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 미만이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 PD-L1 결합 길항제 이외의 또는 그것에 추가한 항-암 요법의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 48

암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 하기의 단계를 포함하는, 방법:

(a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 참조 면역-점수 발현 수준에 대한 샘플에서의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 결정되었고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준인, 단계, 및

(b) 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준을 기준으로 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 상기 개체에게 투여하는 단계.

청구항 49

암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법으로서, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준은 결정되었고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 결정되었으며, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준인, 방법.

청구항 50

청구항 43 내지 45, 48, 및 49 중 어느 한 항에 있어서, 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 최상위 80번째 백분위수에 있는, 방법.

청구항 51

청구항 50에 있어서, 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 최상위 50번째 백분위수에 있는, 방법.

청구항 52

청구항 51에 있어서, 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 최상위 20번째 백분위수에 있는, 방법.

청구항 53

청구항 43 내지 52 중 어느 한 항에 있어서, 상기 참조 모집단은 암을 가지고 있는 개체의 모집단, PD-L1 결합 길항제 요법으로 치료되어던 제1 서브셋 및 비-PD-L1 결합 길항제 요법으로 치료되어던 개체의 제2 서브셋으로 구성된 개체의 모집단이고, 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법은 PD-L1 결합 길항제를 포함하지 않는, 방법.

청구항 54

청구항 53에 있어서, 참조 면역-점수 발현 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기반으로 하는 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리시키고, 상기 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선되는, 방법.

청구항 55

청구항 53 또는 54에 있어서, 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기반으로 한 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리시키고, 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선되는, 방법.

청구항 56

청구항 54 또는 55에 있어서, 치료에 대한 반응성은, PFS에서 증가되는, 방법.

청구항 57

청구항 54 또는 55에 있어서, 치료에 대한 반응성은, OS에서 증가되는, 방법.

청구항 58

청구항 43 내지 57 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은, 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 평균인, 방법.

청구항 59

청구항 58에 있어서, 상기 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 평균은, 정규화된 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 평균인, 방법.

청구항 60

청구항 43 내지 57 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 중앙인, 방법.

청구항 61

청구항 60에 있어서, 상기 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 정규화된 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 중앙인, 방법.

청구항 62

청구항 59 또는 61에 있어서, 상기 정규화된 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준은 참조 유전자에 대해 정규화된 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준인, 방법.

청구항 63

청구항 43 내지 62 중 어느 한 항에 있어서, 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 사전-배정된 발현 수준인, 방법.

청구항 64

청구항 20, 41, 및 62 중 어느 한 항에 있어서, 참조 유전자는 하우스키핑 유전자인, 방법.

청구항 65

청구항 64에 있어서, 상기 하우스키핑 유전자는 TMEM55B인, 방법.

청구항 66

청구항 1 내지 65 중 어느 한 항에 있어서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터의 이점은, OS에서 증가되는, 방법.

청구항 67

청구항 1 내지 65 중 어느 한 항에 있어서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터의 이점은, PFS에서 증가되는, 방법.

청구항 68

청구항 66 또는 67에 있어서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터의 이점은, OS 및 PFS에서 증가되는, 방법.

청구항 69

청구항 1 내지 68 중 어느 한 항에 있어서, 상기 발현 수준은 핵산 발현 수준인, 방법.

청구항 70

청구항 69에 있어서, 상기 핵산 발현 수준은, mRNA 발현 수준인, 방법.

청구항 71

청구항 70에 있어서, 상기 mRNA 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 다중x qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH, 또는 이들의 조합에 의해 결정되는, 방법.

청구항 72

청구항 71에 있어서, 상기 mRNA 발현 수준은 RNA-seq를 사용하여 검출되는, 방법.

청구항 73

청구항 71에 있어서, 상기 mRNA 발현 수준은 RT-qPCR을 사용하여 검출되는, 방법.

청구항 74

청구항 69 내지 73 중 어느 한 항에 있어서, 상기 발현 수준은 종양 세포, 종양 침윤 면역 세포, 기질 세포, 또는 이들의 조합에서 검출되는, 방법.

청구항 75

청구항 1 내지 74 중 어느 한 항에 있어서, 상기 샘플은 조직 샘플, 세포 샘플, 전혈 샘플, 혈장 샘플, 혈청 샘플, 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 76

청구항 75에 있어서, 상기 조직 샘플은 종양 조직 샘플인, 방법.

청구항 77

청구항 76에 있어서, 상기 종양 조직 샘플은 종양 세포, 종양-침윤하는 면역 세포, 기질 세포, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 78

청구항 76 또는 77에 있어서, 상기 종양 조직 샘플은 포르말린-고정된 및 파라핀-포매된 (FFPE) 샘플, 기록 샘플, 신선한 샘플, 또는 냉동된 샘플인, 방법.

청구항 79

청구항 78에 있어서, 상기 종양 조직 샘플은 FFPE 샘플인, 방법.

청구항 80

청구항 1 내지 79 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 폐암, 신장암, 방광암, 유방암, 결장직장암, 난소암, 췌장암, 위암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선암, 백혈병, 림프종, 골수종, 근상식육종, 머켈 세포암, 또는 혈액성 악성종양으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 81

청구항 80에 있어서, 상기 암은 폐암, 신장암, 방광암, 또는 유방암인, 방법.

청구항 82

청구항 81에 있어서, 상기 폐암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)인, 방법.

청구항 83

청구항 81에 있어서, 상기 신장암은 신장 세포 암종 (RCC)인, 방법.

청구항 84

청구항 81에 있어서, 상기 방광암은, 요상피 방광암 (UBC)인, 방법.

청구항 85

청구항 81에 있어서, 상기 유방암은 삼중 음성 유방암 (TNBC)인, 방법.

청구항 86

청구항 1 내지 85 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 PD-1에의 결합, PD-L1의 B7-1에의 결합, 또는 PD-L1의 PD-1 및 B7-1 둘 모두에의 결합을 억제하는, 방법.

청구항 87

청구항 1 내지 86 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PD-L1 결합 길항제는, 항-PD-L1 항체인, 방법.

청구항 88

청구항 87에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙 (MPDL3280A), YW243.55.S70, MSB0010718C, MDX-1105, 및 MEDI4736로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 89

청구항 87 또는 88에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 하기 초가변성 영역을 포함하는, 방법:

- (a) 하기의 HVR-H1 서열: GFTFSDSWIH (서열번호: 9);
- (b) 하기의 HVR-H2 서열: AWISPYGGSTYYADSVKG (서열번호: 10);
- (c) 하기의 HVR-H3 서열: RHWPGGFDY (서열번호: 11);
- (d) 하기의 HVR-L1 서열: RASQDVSTAVA (서열번호: 12);
- (e) 하기의 HVR-L2 서열: SASFLYS (서열번호: 13); 및
- (f) 하기의 HVR-L3 서열: QQYLYHPAT (서열번호: 14).

청구항 90

청구항 87 내지 89 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 하기를 포함하는, 방법:

- (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16;
- (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는
- (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인.

청구항 91

청구항 90에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 하기를 포함하는, 방법:

- (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16;
- (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는
- (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인.

청구항 92

청구항 91에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 하기를 포함하는, 방법:

- (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 96% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16;
- (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 96% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는
- (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인.

청구항 93

청구항 92에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 하기를 포함하는, 방법:

- (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16;
- (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는
- (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인.

청구항 94

청구항 93에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 하기를 포함하는, 방법:

- (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16;
- (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는
- (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인.

청구항 95

청구항 94에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 하기를 포함하는, 방법:

- (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16;
- (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는
- (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인.

청구항 96

청구항 95에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 하기를 포함하는, 방법:

- (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인: 서열번호: 16;
- (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인: 서열번호: 17; 또는
- (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인.

청구항 97

청구항 96에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 하기를 포함하는, 방법:

- (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인: 서열번호: 16; 및
- (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인: 서열번호: 17.

청구항 98

청구항 97에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙인, 방법.

청구항 99

청구항 11 내지 21, 32 내지 42, 및 53 내지 98 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-PD-L1 결합 길항제는, 항-신생물성 제제, 화학치료제, 성장 억제제, 항-혈관신생제, 방사선 요법, 또는 세포독성 약물인, 방법.

청구항 100

청구항 5, 26, 및 47 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-암 요법은, 항-신생물성 제제, 화학치료제, 성장 억제제, 항-혈관신생제, 방사선 요법, 또는 세포독성 약물인, 방법.

청구항 101

청구항 1 내지 100 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 암이 이전에 치료되지 않았던, 방법.

청구항 102

청구항 101에 있어서, 상기 개체는 PD-L1 결합 길항제가 이전에 투여되지 않았던, 방법.

청구항 103

청구항 1 내지 102 중 어느 한 항에 있어서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 상기 치료는 단일요법인, 방법.

청구항 104

청구항 1 내지 102 중 어느 한 항에 있어서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 상기 치료는 병용 요법인, 방법.

청구항 105

청구항 1 내지 3, 6 내지 24, 27 내지 45, 48 내지 102, 및 104 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체에게 유효량의 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 106

청구항 105에 있어서, 상기 추가의 치료제는, 항-신생물성 제제, 화학치료제, 성장 억제제, 항-혈관신생제, 방사선 요법, 세포독성 약물, 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 107

청구항 106에 있어서, 상기 추가의 치료제는 화학치료제인, 방법.

청구항 108

청구항 107에 있어서, 상기 화학치료제는 카보플라틴; 파클리탁셀; 또는 카보플라틴 및 파클리탁셀인, 방법.

청구항 109

청구항 108에 있어서, 상기 화학치료제는 카보플라틴 및 파클리탁셀인, 방법.

청구항 110

청구항 106에 있어서, 상기 추가의 치료제는, 항-혈관신생제인, 방법.

청구항 111

청구항 106에 있어서, 상기 추가의 치료제는 항-혈관신생제와 화학치료제의 조합인, 방법.

청구항 112

청구항 111에 있어서, 상기 화학치료제는 카보플라틴; 파클리탁셀; 또는 카보플라틴 및 파클리탁셀인, 방법.

청구항 113

청구항 112에 있어서, 상기 화학치료제는 카보플라틴 및 파클리탁셀인, 방법.

청구항 114

청구항 110 내지 113 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-혈관신생제는, 항-VEGF 항체인, 방법.

청구항 115

청구항 114에 있어서, 상기 항-VEGF 항체는 베바시주맙인, 방법.

청구항 116

청구항 1 내지 115 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 인간인, 방법.

청구항 117

PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위한 키트로서, 하기를 포함하는, 키트:

- (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 시약; 및, 선택적으로,
- (b) PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 시약을 사용하는 지침.

청구항 118

PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위한 키트로서, 하기를 포함하는, 키트:

- (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 시약; 및, 선택적으로,
- (b) PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 시약을 사용하는 지침.

청구항 119

PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위한 키트로서, 하기를 포함하는, 키트:

- (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 시약; 및, 선택적으로,
- (b) PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 시약을 사용하는 지침.

청구항 120

PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료에 대한 후보인 암을 가지고 있는 개체를 확인하는 검정으로서, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준인, 검정.

청구항 121

PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료에 대한 후보인 암을 가지고 있는 개체를 확인하는 검정으로서, 상기 검정은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준인, 검정.

청구항 122

PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료에 대한 후보인 암을 가지고 있는 개체를 확인하는 검정으로서, 상기 개체로부터의 샘플 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준인, 검정.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 서열목록
- [0002] 본원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열목록을 포함하고 있고, 전체적으로 본 명세서에 참고로 통합된다. 상기 ASCII 복사물 (2018년 3월 30일 창작)은, 50474-158W03_Sequence_Listing_3.30.18_ST25로 명명되고 그 크기는 96,571 바이트이다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] 본 발명은 PD-L1 축 결합 길항제를 사용하는 암의 치료 및 진단 방법에 관한 것이다. 관련된 검정 및 키트가 또한 제공된다.

배경 기술

- [0005] 암은 인간 건강에 가장 치명적인 위협 중 하나이다. 미국에서 암은 매년 거의 130만명의 신규한 환자에게 영향을 미치며, 심장병 이후 사망의 두번째 주요 원인으로, 4명 중 1명이 사망한다. 또한 암은 5년 이내 사망 원인 중 1위로 심혈관 질환을 능가할 것으로 예상된다. 고형 종양은 이러한 사망의 대부분을 담당한다.
- [0006] 면역 체크포인트 억제제를 가진 인간에서의 연구는 종양 성장을 제어하고 박멸하기 위해 면역계를 이용할 것이라는 약속을 실증하였다. 프로그래밍된 사멸 1(PD-1) 수용체 및 그의 리간드 프로그래밍된 사멸-리간드 1(PD-L1)은 만성 감염, 임신, 조직 동종이식편, 자가면역 질환 및 암 동안 면역계 반응의 억제에 연루된 면역 체크포인트 단백질이다. PD-L1은 T-세포, B-세포 및 단핵구의 표면에서 발현되는 억제성 수용체 PD-1에 결합함으로써 면역 반응을 조절한다. PD-L1은 또한 다른 수용체 B7-1과의 상호작용을 통해 T-세포 기능을 음성으로 조절한다. PD-L1/PD-1 및 PD-L1/B7-1 복합체의 형성은 T-세포 수용체 신호전달을 음성으로 조절하여, T-세포 활성화의 후속적인 하향조절 및 항-종양 면역 활성화의 억제를 초래한다.
- [0007] 특정 암의 의학적 치료에서 상당한 발전이 있었지만, 모든 암의 전체 5년 생존율은 지난 20년 동안 약 10%만 개선되었다. 악성 고형 종양, 특히 조절되지 않은 방식으로 전이되고 빠르게 성장하여 적시 탐지 및 치료가 매우 어려워진다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 암 치료의 상당한 진전에도 불구하고, 개선된 진단 방법 및 암 치료법이 여전히 추구하고 있다.

과제의 해결 수단

- [0009] 본 발명은 암을 가지고 있는 개체를 치료하기 위한 치료 및 진단 방법 및 조성물을 제공한다.
- [0010] 일 양태에서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이다.
- [0011] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점

수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이다.

[0012] 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 초과이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 미만이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 PD-L1 결합 길항제 이외의 또는 그것에 추가된 항-암 요법의 유효량을 투여하는 것을 포함한다 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 이외의 또는 그것에 추가된 항-암 요법은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합을, 단독으로, 또는 하기에 추가하여 포함할 수 있다: PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 및/또는 본 명세서에 기재된 임의의 추가의 치료제).

[0013] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 것으로 결정되었고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준인, 단계, 및 (b) 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준을 기초로 하여 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 상기 개체에게 투여하는 단계.

[0014] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 투여하는 것을 포함하고, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 결정되었고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이다.

[0015] 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 최상위 80번째 백분위수에 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 최상위 50번째 백분위수에 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 최상위 20번째 백분위수에 있다.

[0016] 일부 구현예에서, 참조 모집단은 암을 가지고 있는 개체의 모집단, PD-L1 결합 길항제 요법으로 치료되었던 제1 서브셋 및 비-PD-L1 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋으로 구성된 개체의 모집단이고, 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법은 PD-L1 결합 길항제를 포함하지 않는다.

[0017] 일부 구현예에서, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은, 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준의 평균이다. 일부 구현예에서, 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준의 평균은, 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 정규화된 발현 수준의 평균이다. 일부 구현예에서, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준의 중앙이다. 일부 구현예에서, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 정규화된 발현 수준의 중앙이다. 일부 구현예에서, 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 정규화된 발현 수준은 참조 유전자로 정규화된 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준이다. 일부 구현예에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 사전-배정된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준이다.

[0018] 또 다른 양태에서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이다.

[0019] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은

상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이다.

[0020] 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 초과이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 투여하는 것을 포함한다.

[0021] 일부 구현예에서, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0022] 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 미만이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 PD-L1 결합 길항제 이외의 또는 그것에 추가한 항-암 요법의 유효량을 투여하는 것을 포함한다 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 이외의 또는 그것에 추가된 항-암 요법은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합을, 단독으로, 또는 하기에 추가하여 포함할 수 있다: PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 및/또는 본 명세서에 기재된 임의의 추가의 치료제).

[0023] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 것으로 결정되었고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준인, 단계, 및 (b) 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준을 기초로 하여 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 상기 개체에게 투여하는 단계.

[0024] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 투여하는 것을 포함하고, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이 결정되었고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이다.

[0025] 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 최상위 80번째 백분위수에 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 최상위 50번째 백분위수에 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 최상위 20번째 백분위수에 있다.

[0026] 일부 구현예에서, 참조 모집단은 암을 가지고 있는 개체의 모집단, PD-L1 결합 길항제 요법으로 치료되었던 제1 서브셋 및 비-PD-L1 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋으로 구성된 개체의 모집단이고, 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법은 PD-L1 결합 길항제를 포함하지 않는다.

[0027] 일부 구현예에서, PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은, 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준의 평균이다. 일부 구현예에서, 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 평균 발현 수준은, 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 정규화된 발현 수준의 평균이다. 일부 구현예에서, PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준의 중앙이다. 일부 구현예에서, PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 정규화된 발현 수준의 중앙이다. 일부 구현예에서, 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 정규화된 발현 수준은 참조 유전자로 정규화된 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준이다. 일부 구현예에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 사전-배정된 발현 수준이다.

[0028] 또 다른 양태에서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확

인하고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이다.

[0029] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이다.

[0030] 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 초과이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로 개체를 확인한다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 미만이고, 그리고 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 PD-L1 결합 길항제 이외의 또는 그것에 추가한 항-암 요법의 유효량을 투여하는 것을 포함한다 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 이외의 또는 그것에 추가된 항-암 요법은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합을, 단독으로, 또는 하기에 추가하여 포함할 수 있다: PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 및/또는 본 명세서에 기재된 임의의 추가의 치료제).

[0031] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 참조 면역-점수 발현 수준에 대한 샘플에서의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 결정되었고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준인, 단계, 및 (b) 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준을 기준으로 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 상기 개체에게 투여하는 단계.

[0032] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 결합 길항제를 투여하는 것을 포함하고, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준은 결정되었고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 결정되었으며, 상기 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이다.

[0033] 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 최상위 80번째 백분위수에 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 최상위 50번째 백분위수에 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 최상위 20번째 백분위수에 있다.

[0034] 일부 구현예에서, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은, 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 평균이다. 일부 구현예에서, 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 평균은, 정규화된 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 평균이다.

[0035] 일부 구현예에서, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 중앙이다.

[0036] 일부 구현예에서, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 정규화된 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 중앙이다. 일부 구현예에서, 정규화된 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준은 참조 유전자에 대해 정규화된 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준이다. 일부 구현예에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 사전-배정된 발현 수준이다.

[0037] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 참조 모집단은 암을 가지고 있는 개체의 모집단, PD-L1 결합 길항제 요법으로 치료되어던 제1 서브셋 및 비-PD-L1 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋으로 구성

된 개체의 모집단이고, 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법은 PD-L1 결합 길항제를 포함하지 않는다.

- [0038] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 참조 면역-점수 발현 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기반으로 하는 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리시키고, 상기 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.
- [0039] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기반으로 한 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리시키고, 상기 비-PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.
- [0040] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 치료에 대한 반응성은, PFS에서 증가된다.
- [0041] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 치료에 대한 반응성은, OS에서 증가된다.
- [0042] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 참조 유전자는 하우스키핑 유전자이다. 일부 구현예에서, 하우스키핑 유전자는 TMEM55B이다.
- [0043] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터의 이점은, OS에서 증가된다.
- [0044] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터의 이점은, PFS에서 증가된다.
- [0045] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터의 이점은, OS 및 PFS에서 증가된다.
- [0046] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 발현 수준은 핵산 발현 수준이다. 일부 구현예에서, 핵산 발현 수준은, mRNA 발현 수준이다. 일부 구현예에서, mRNA 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 다중x qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH, 또는 이들의 조합에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, mRNA 발현 수준은 RNA-seq를 사용하여 검출된다. 일부 구현예에서, mRNA 발현 수준은 RT-qPCR를 사용하여 검출된다. 일부 구현예에서, 발현 수준은 종양 세포, 종양 침윤 면역 세포, 기질 세포, 또는 이들의 조합에서 검출된다.
- [0047] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 샘플은 조직 샘플, 세포 샘플, 전혈 샘플, 혈장 샘플, 혈청 샘플, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 조직 샘플은 종양 조직 샘플이다. 일부 구현예에서, 종양 조직 샘플은 종양 세포, 종양-침윤하는 면역 세포, 기질 세포, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 종양 조직 샘플은 포르말린-고정된 및 파라핀-포매된 (FFPE) 샘플, 기록 샘플, 신선한 샘플, 또는 냉동된 샘플이다. 일부 구현예에서, 종양 조직 샘플은 FFPE 샘플이다.
- [0048] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 상기 암은 폐암, 신장암, 방광암, 유방암, 결장직장암, 난소암, 위장암, 위 암종, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부 암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선 암종, 백혈병, 림프종, 골수종, 근상식육종, 머털 세포 암, 또는 혈액성 악성종양으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 암은 폐암, 신장암, 방광암, 또는 유방암이다. 일부 구현예에서, 폐암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)이다. 일부 구현예에서, 신장암은 신장 세포 암종 (RCC)이다. 일부 구현예에서, 방광암은 요상피 방광암 (UBC)이다. 일부 구현예에서, 유방암은 삼중 음성 유방암 (TNBC)이다.
- [0049] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 PD-1에의 결합, PD-L1의 B7-1에의 결합, 또는 PD-L1의 PD-1 및 B7-1 둘 모두에의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는, 항-PD-L1 항체이다.
- [0050] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙 (MPDL3280A), YW243.55.S70, MSB0010718C, MDX-1105, 및 MEDI4736로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기 추가변성 영역을 포함한다: (a) 하기의 HVR-H1 서열: GFTFSDSWIH (서열번호: 9); (b) 하기의 HVR-H2 서열: AWISPYGGSTYYADSVKG (서열번호: 10); (c) 하기의 HVR-H3 서열: RHWPGGFDY (서열번호: 11); (d) 하기의 HVR-L1

서열: RASQDVSTAVA (서열번호: 12); (e) 하기의 HVR-L2 서열: SASFLYS (서열번호: 13); 및 (f) 하기의 HVR-L3 서열: QQYLYHPAT (서열번호: 14). 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16; (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16; (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 96% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16; (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 96% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16; (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16; (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16; (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인: 서열번호: 16; (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인: 서열번호: 17; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인. 일부 구현예에서 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인: 서열번호: 16; 및 (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인: 서열번호: 17. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙이다.

- [0051] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 비-PD-L1 결합 길항제는, 항-신생물성 제제, 화학치료제, 성장 억제제, 항-혈관신생제, 방사선 요법, 또는 세포독성 약물이다.
- [0052] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-암 요법은, 항-신생물성 제제, 화학치료제, 성장 억제제, 항-혈관신생제, 방사선 요법, 또는 세포독성 약물이다.
- [0053] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 개체는 암이 이전에 치료되지 않았다. 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 결합 길항제가 이전에 투여되지 않았다.
- [0054] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료는 단일요법이다.
- [0055] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는, 항-신생물성 제제, 화학치료제, 성장 억제제, 항-혈관신생제, 방사선 요법, 또는 세포독성 약물이다.
- [0056] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 개체는 인간이다.
- [0057] 또 다른 양태에서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위한 키트가 본 명세서에 제공되고, 상기 키트는 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 시약; 및, 선택적으로, (b) PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 시약을 사용하는 지침.
- [0058] 또 다른 양태에서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위한 키트가 본 명세서에 제공되고, 상기 키트는 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 시약; 및, 선택적으로, (b) PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 시약을 사용하는 지침.
- [0059] 또 다른 양태에서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하

기 위한 키트가 본 명세서에 제공되고, 상기 키트는 하기를 포함한다: 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 시약; 및, 선택적으로, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 시약을 사용하는 지침.

[0060] 또 다른 양태에서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료에 대한 후보인 암을 가지고 있는 개체를 확인하는 검정이 본 명세서에 제공되고, 상기 검정은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이다.

[0061] 또 다른 양태에서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료에 대한 후보인 암을 가지고 있는 개체를 확인하는 검정이 본 명세서에 제공되고, 상기 검정은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이다.

[0062] 또 다른 양태에서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료에 대한 후보인 암을 가지고 있는 개체를 확인하는 검정이 본 명세서에 제공되고, 상기 검정은 상기 개체로부터의 샘플 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이다.

[0063] 또 다른 양태에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는, 암을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이다.

[0064] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이다.

[0065] 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 초과이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 미만이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 PD-L1 축 결합 길항제 이외의 또는 그것에 추가된 항-암 요법의 유효량을 투여하는 것을 포함한다 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 이외의 또는 그것에 추가된 항-암 요법은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합을, 단독으로, 또는 하기에 추가하여 포함할 수 있다: PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 및/또는 본 명세서에 기재된 임의의 추가의 치료제).

[0066] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 것으로 결정되었고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준인, 단계, 및 (b) 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준을 기초로 하여 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제를 상기 개체에게 투여하는 단계.

- [0067] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체에 게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제를 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 결정되었고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이다.
- [0068] 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 최상위 80번째 백분위수에 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 최상위 50번째 백분위수에 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 최상위 20번째 백분위수에 있다.
- [0069] 일부 구현예에서, 참조 모집단은 암을 가지고 있는 개체의 모집단, PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋으로 구성된 개체의 모집단이고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는다.
- [0070] 일부 구현예에서, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은, 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준의 평균이다. 일부 구현예에서, 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준의 평균은, 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 정규화된 발현 수준의 평균이다. 일부 구현예에서, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준의 중앙이다. 일부 구현예에서, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 정규화된 발현 수준의 중앙이다. 일부 구현예에서, 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 정규화된 발현 수준은 참조 유전자로 정규화된 각각의 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준이다. 일부 구현예에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 사전-배정된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준이다.
- [0071] 또 다른 양태에서, PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이다.
- [0072] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이다.
- [0073] 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 초과이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제를 투여하는 것을 포함한다.
- [0074] 일부 구현예에서, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.
- [0075] 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 미만이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 PD-L1 축 결합 길항제 이외의 또는 그것에 추가된 항-암 요법의 유효량을 투여하는 것을 포함한다 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 이외의 또는 그것에 추가된 항-암 요법은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합을, 단독으로, 또는 하기에 추가하여 포함할 수 있다: PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 및/또는 본 명세서에 기재된 임의의 추가의 치료제).
- [0076] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 것으로 결정되었고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준인, 단계, 및 (b) 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준을 기초로 하여 유효량의 PD-L1

축 결합 길항제를 상기 개체에게 투여하는 단계.

- [0077] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체에 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제를 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이 결정되었고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이다.
- [0078] 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 최상위 80번째 백분위수에 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 최상위 50번째 백분위수에 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 최상위 20번째 백분위수에 있다.
- [0079] 일부 구현예에서, 참조 모집단은 암을 가지고 있는 개체의 모집단, PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋으로 구성된 개체의 모집단이고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는다.
- [0080] 일부 구현예에서, PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은, 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준의 평균이다. 일부 구현예에서, 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 평균 발현 수준은, 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 정규화된 발현 수준의 평균이다. 일부 구현예에서, PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준의 중앙이다. 일부 구현예에서, PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 정규화된 발현 수준의 중앙이다. 일부 구현예에서, 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 정규화된 발현 수준은 참조 유전자로 정규화된 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준이다. 일부 구현예에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 사전-배정된 발현 수준이다.
- [0081] 또 다른 양태에서, PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이다.
- [0082] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이다.
- [0083] 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 초과이고, 그리고 상기 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 미만이고, 그리고 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 PD-L1 축 결합 길항제 이외의 또는 그것에 추가된 항-암 요법의 유효량을 투여하는 것을 포함한다 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 이외의 또는 그것에 추가된 항-암 요법은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합을, 단독으로, 또는 하기에 추가하여 포함할 수 있다: PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 및/또는 본 명세서에 기재된 임의의 추가의 치료제).
- [0084] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 단계로서,

참조 면역-점수 발현 수준에 대한 샘플에서의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 결정되었고, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준인, 단계, 및 (b) 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준을 기초로 하여 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제를 상기 개체에게 투여하는 단계.

[0085] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제를 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준은 결정되었고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 결정되었으며, 상기 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이다.

[0086] 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 최상위 80번째 백분위수에 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 최상위 50번째 백분위수에 있다. 일부 구현예에서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 상기 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 최상위 20번째 백분위수에 있다.

[0087] 일부 구현예에서, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은, 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 평균이다. 일부 구현예에서, 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 평균은, 정규화된 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 평균이다.

[0088] 일부 구현예에서, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 중앙이다.

[0089] 일부 구현예에서, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 정규화된 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 중앙이다. 일부 구현예에서, 정규화된 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준은 참조 유전자에 대해 정규화된 각각의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준이다. 일부 구현예에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 사전-배정된 발현 수준이다.

[0090] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 참조 모집단은 암을 가지고 있는 개체의 모집단, PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋으로 구성된 개체의 모집단이고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는다.

[0091] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기반으로 하는 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리시키고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0092] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기반으로 하는 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리시키고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0093] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 치료에 대한 반응성은, PFS에서 증가된다.

[0094] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 치료에 대한 반응성은, OS에서 증가된다.

[0095] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 참조 유전자는 하우스키핑 유전자이다. 일부 구현예에서, 하우스키핑 유전자는 TMEM55B이다.

[0096] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터의 이점은, OS에서 증가된다.

- [0097] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터의 이점은, PFS에서 증가된다.
- [0098] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터의 이점은, OS 및 PFS에서 증가된다.
- [0099] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 발현 수준은 핵산 발현 수준이다. 일부 구현예에서, 핵산 발현 수준은, mRNA 발현 수준이다. 일부 구현예에서, mRNA 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 다중x qPCR 또는 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, ISH, 또는 이들의 조합에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, mRNA 발현 수준은 RNA-seq를 사용하여 검출된다. 일부 구현예에서, mRNA 발현 수준은 RT-qPCR을 사용하여 검출된다. 일부 구현예에서, 발현 수준은 종양 세포, 종양 침윤 면역 세포, 기질 세포, 또는 이들의 조합에서 검출된다.
- [0100] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 샘플은 조직 샘플, 세포 샘플, 전혈 샘플, 혈장 샘플, 혈청 샘플, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 조직 샘플은 종양 조직 샘플이다. 일부 구현예에서, 종양 조직 샘플은 종양 세포, 종양-침윤하는 면역 세포, 기질 세포, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 종양 조직 샘플은 포르말린-고정된 및 파라핀-포매된 (FFPE) 샘플, 기록 샘플, 신선한 샘플, 또는 냉동된 샘플이다. 일부 구현예에서, 종양 조직 샘플은 FFPE 샘플이다.
- [0101] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 상기 암은 폐암, 신장암, 방광암, 유방암, 결장직장암, 난소암, 췌장암, 위암, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선암, 백혈병, 림프종, 골수종, 균상식육종, 머털 세포암, 또는 혈액성 악성종양으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 암은 폐암, 신장암, 방광암, 또는 유방암이다. 일부 구현예에서, 폐암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)이다. 일부 구현예에서, 신장암은 신장 세포암 (RCC)이다. 일부 구현예에서, 방광암은 요상피 방광암 (UBC)이다. 일부 구현예에서, 유방암은 삼중 음성 유방암 (TNBC)이다.
- [0102] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, PD-L1 축 결합 길항제는 PD-L1의 PD-1에의 결합, PD-L1의 B7-1에의 결합, 또는 PD-L1의 PD-1 및 B7-1 둘 모두에의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-L1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제이다. 다른 구현예에서, PD-L1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제이다.
- [0103] 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는, 항-PD-L1 항체 (예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A), YW243.55.S70, MSB0010718C (아벨루맙), MDX-1105, 또는 MEDI4736 (더발루맙))이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는, 항-PD-1 항체 (예를 들어, MDX 1106 (니볼루맙), MK-3475 (렘브롤리주맙), CT-011 (피딜리주맙), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001, REGN2810, 또는 BGB-108)이다.
- [0104] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙 (MPDL3280A), YW243.55.S70, MSB0010718C, MDX-1105, 및 MEDI4736로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기 추가변성 영역을 포함한다: (a) 하기의 HVR-H1 서열: GFTFSDSWIH (서열번호: 9); (b) 하기의 HVR-H2 서열: AWISPYGGSTYYADSVKG (서열번호: 10); (c) 하기의 HVR-H3 서열: RHWPGGFDY (서열번호: 11); (d) 하기의 HVR-L1 서열: RASQDVSTAVA (서열번호: 12); (e) 하기의 HVR-L2 서열: SASFLYS (서열번호: 13); 및 (f) 하기의 HVR-L3 서열: QQYLYHPAT (서열번호: 14). 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16; (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16; (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 96% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16; (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 96% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16; (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의

아미노산 서열에 대해 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16; (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변성 (VH) 도메인: 서열번호: 16; (b) 하기의 아미노산 서열에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변성 (VL) 도메인: 서열번호: 17; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인: 서열번호: 16; (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인: 서열번호: 17; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인. 일부 구현예에서 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 VH 도메인: 서열번호: 16; 및 (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 VL 도메인: 서열번호: 17. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 이다.

- [0105] 일부 구현예에서, PD-L1 축 결합 길항제는, 항-PD-1 항체이다.
- [0106] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 비-PD-L1 축 결합 길항제는, 항-신생물성 제제, 화학치료제, 성장 억제제, 항-혈관신생제, 방사선 요법, 또는 세포독성 약물이다.
- [0107] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 항-암 요법은, 항-신생물성 제제, 화학치료제, 성장 억제제, 항-혈관신생제, 방사선 요법, 또는 세포독성 약물이다.
- [0108] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 개체는 암이 이전에 치료되지 않았다. 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 개체는 PD-L1 축 결합 길항제가 이전에 투여되지 않았다.
- [0109] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료는 단일요법이다.
- [0110] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제를 포함하는 치료는 병용 요법이다.
- [0111] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 추가의 치료제는, 항-신생물성 제제, 화학치료제, 성장 억제제, 항-혈관신생제, 방사선 요법, 세포독성 약물, 또는 이들의 조합이다.
- [0112] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 화학치료제이다. 일부 구현예에서, 화학치료제는 카보플라틴; 파클리탁셀; 또는 카보플라틴 및 파클리탁셀이다. 특정 구현예에서, 화학치료제는 카보플라틴 및 파클리탁셀이다.
- [0113] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는, 항-혈관신생제이다. 일부 구현예에서, 항-혈관신생제는, 항-VEGF 항체 (예를 들어, 베바시주맙)이다.
- [0114] 일부 구현예에서, 추가의 치료제는 항-혈관신생제와 화학치료제의 조합이다. 일부 구현예에서, 화학치료제는 카보플라틴; 파클리탁셀; 또는 카보플라틴 및 파클리탁셀이다. 일부 구현예에서, 화학치료제는 카보플라틴 및 파클리탁셀이다. 일부 구현예에서, 항-혈관신생제는, 항-VEGF 항체 (예를 들어, 베바시주맙)이다.
- [0115] 상기 양태 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 개체는 인간이다.
- [0116] 또 다른 양태에서, PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위한 키트가 본 명세서에 제공되고, 상기 키트는 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 시약; 및, 선택적으로, (b) PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 시약을 사용하는 지침.
- [0117] 또 다른 양태에서, PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위한 키트가 본 명세서에 제공되고, 상기 키트는 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 시약; 및, 선택적으로, (b) PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 시약을 사용하는 지침.
- [0118] 또 다른 양태에서, PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위한 키트가 본 명세서에 제공되고, 상기 키트는 하기를 포함한다: 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 시약; 및, 선택적으로, PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 시약을 사용하는 지침.

[0119] 또 다른 양태에서, PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료에 대한 후보인 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위한 검정이 본 명세서에 제공되고, 상기 검정은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 그리고 상기 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이다.

[0120] 또 다른 양태에서, PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료에 대한 후보인 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위한 검정이 본 명세서에 제공되고, 상기 검정은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 그리고 상기 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이다.

[0121] 또 다른 양태에서, PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료에 대한 후보인 암을 가지고 있는 개체를 확인하기 위한 검정이 본 명세서에 제공되고, 상기 검정은 상기 개체로부터의 샘플 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하되, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 그리고 상기 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이다.

도면의 간단한 설명

[0122] 도 1은 하기 시험의 아테졸리주맵(MPDL3280A) 치료(검정색) 군 및 도세탁셀 대조군(회색) 군에서 환자(nBEP = 753명 환자)의 바이오마커 평가가능 모집단(BEP)의 무진행 생존(PFS)의 카플란-마이어 곡선을 나타내는 그래프이다: OAK 시험(임상시험 ID 번호: NCT02008227)에서, 각각의 군은 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 따라 계층화되었다. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 총 BEP의 약 50%보다 높은 환자(컷-오프 값: 평균 정규화된 dCt ≥ -1.9)는 실선으로 표시되고, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 총 BEP의 약 50%보다 낮은 환자(컷-오프 값: 평균 정규화된 dCt < -1.9)는 파선으로 표시된다. 또한 주어진 시점에서 BEP의 각각의 하위그룹 내에 PFS 이벤트가 없는 환자의 수를 나열한 표가 표시된다. 각 칼럼의 시점은 위 그래프의 x-축을 따라 표시된 시간에 해당한다. 평균 정규화된 dCt는 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 각각에 대한 정규화된 dCt 값의 평균이다. $dCt(\text{표적 유전자}) = Ct(\text{대조군 유전자}) - Ct(\text{표적 유전자})$.

도 2는 하기 시험에서 환자의 PFS에 대한 위험 비율(HR)을 보여주는 포레스트 플롯이 있는 표이다: OAK 시험(임상시험 ID 번호: NCT02008227)으로서 도세탁셀(대조군)과 비교하여 아테졸리주맵(MPDL3280A)으로 처리하였다. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 대해 HR은 상이한 컷-오프 값(BEP의 상이한 백분위수 컷-오프에서 평균 정규화된 dCt 값)에 의해 정의된 환자의 하위그룹에 걸쳐 열거된다. 평균 정규화된 dCt는 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 각각에 대한 정규화된 dCt 값의 평균이다. $dCt(\text{표적 유전자}) = Ct(\text{대조군 유전자}) - Ct(\text{표적 유전자})$.

도 3은 하기 OAK 시험의 아테졸리주맵(MPDL3280A) 처리(검정색) 군 및 도세탁셀 대조군(회색) 군에서 환자의 BEP의 전체 생존(OS)의 카플란-마이어 곡선을 나타내는 그래프이며, 상기 OAK 시험(임상시험 ID 번호: NCT02008227)에서, 각각의 군은 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 따라 계층화되었다. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 총 BEP의 약 50%보다 높은 환자(컷-오프 값: 평균 정규화된 dCt ≥ -1.9)는 실선으로 표시되고, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 총 BEP의 약 50%보다 낮은 환자(컷-오프 값: 평균 정규화된 dCt < -1.9)는 파선으로 표시된다. 또한 주어진 시점에서 BEP의 각각의 하위그룹 내에서 생존한 환자의 수를 나열한 표가 표시된다. 각 칼럼의 시점은 위 그래프의 x-축을 따라 표시된 시간에 해당한다. 평균 정규화된 dCt는 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 각각에 대한 정규화된 dCt 값의 평균이다. $dCt(\text{표적 유전자}) = Ct(\text{대조군 유전자}) - Ct(\text{표적 유전자})$.

도 4는 도세탁셀(대조군)과 비교하여 아테졸리주맵(MPDL3280A)으로 처리된 OAK 시험에서 환자의 OS에 대한 HR을 보여주는 포레스트 플롯을 갖는 표이다. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 대해 HR은 상이한 컷-오프 값(BEP의 상이한 백분위수 컷-오프에서 평균 정규화된 dCt 값)에 의해 정의된 환자의 하위그룹에 걸쳐 열거된다. 평균 정규화된 dCt는 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 각각에 대한 정규화된 dCt 값의 평균이다. $dCt(\text{표적 유전자}) = Ct(\text{대조군 유전자}) - Ct(\text{표적 유전자})$.

도 5는 도세탁셀(대조군)과 비교하여 아테졸리주맵(MPDL3280A)으로 처리된 OAK 시험에서 환자의 PFS에 대한 HR

을 보여주는 포레스트 플롯을 갖는 표이다. PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준에 대해 HR은 상이한 컷-오프 값(BEP의 상이한 백분위수 컷-오프에서 평균 정규화된 dCt 값)에 의해 정의된 환자의 하위그룹에 걸쳐 열거된다. 평균 정규화된 dCt는 PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A 각각에 대한 정규화된 dCt 값의 평균이다. $dCt(\text{표적 유전자}) = Ct(\text{대조군 유전자}) - Ct(\text{표적 유전자})$.

도 6은 도세탁셀(대조군)과 비교하여 아테졸리주맵(MPD3280A)으로 처리된 OAK 시험에서 환자의 OS에 대한 HR을 보여주는 포레스트 플롯을 갖는 표이다. PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준에 대해 HR은 상이한 컷-오프 값(BEP의 상이한 백분위수 컷-오프에서 평균 정규화된 dCt 값)에 의해 정의된 환자의 하위그룹에 걸쳐 열거된다. 평균 정규화된 dCt는 PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A 각각에 대한 정규화된 dCt 값의 평균이다. $dCt(\text{표적 유전자}) = Ct(\text{대조군 유전자}) - Ct(\text{표적 유전자})$.

도 7은 도세탁셀(대조군)과 비교하여 아테졸리주맵(MPD3280A)으로 처리된 OAK 시험환자에서 유병률, PFS에 대한 HR 및 OS에 대한 HR을 보여주는 표이다. HR은 (i) CXCL9; (ii) IFNG; (iii) PD-L1 (CD274) 및 PD-1; (iv) PD-L1 (CD274) 및 IFNG; (v) CD8A, GZMB, PD-L1 (CD274), IFNG, 및 CXCL9; 및 (vi) GZMB, PD-L1 (CD274), IFNG, CXCL9, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준에 대한 상이한 컷-오프 값(BEP의 상이한 분위수(Quantile) 컷-오프에서 평균 정규화된 dCt 값)에 의해 정의된 환자의 하위그룹에 걸쳐 열거된다. $dCt = Ct(\text{대조군 유전자}) - Ct(\text{표적 유전자})$, 여기서 더 높은 dCt는 표적 유전자의 더 높은 발현 수준을 나타낸다.

도 8a는 하기 시험에서 환자의 PFS에 대한 HR을 보여주는 포레스트 플롯을 갖는 표이며: 상기 POPLAR 시험(임상 시험 ID 번호: NCT01903993)에서 도세탁셀(대조군)과 비교하여 아테졸리주맵(MPD3280A)으로 처리하였다. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 대해 HR은 상이한 컷-오프 값(BEP의 상이한 백분위수 컷-오프에서 평균 정규화된 dCt 값)에 의해 정의된 환자의 하위그룹에 걸쳐 열거된다. 평균 정규화된 dCt는 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 각각에 대한 정규화된 dCt 값의 평균이다. $dCt(\text{표적 유전자}) = Ct(\text{대조군 유전자}) - Ct(\text{표적 유전자})$.

도 8b는 도 8a의 상응하는 환자 모집단에 대한 객관적인 반응 속도(ORR)를 나타내는 표이다.

도 9는 하기 시험에서 환자의 OS에 대한 HR을 보여주는 포레스트 플롯이 있는 표이며: POPLAR 시험(임상 시험 ID 번호: NCT01903993)에서 도세탁셀(대조군)과 비교하여 아테졸리주맵(MPD3280A)으로 처리하였다. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 대해 HR은 상이한 컷-오프 값(BEP의 상이한 백분위수 컷-오프에서 평균 정규화된 dCt 값)에 의해 정의된 환자의 하위그룹에 걸쳐 열거된다. 평균 정규화된 dCt는 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 각각에 대한 정규화된 dCt 값의 평균이다. $dCt(\text{표적 유전자}) = Ct(\text{대조군 유전자}) - Ct(\text{표적 유전자})$.

도 10은 코호트 2 시험에서 아테졸리주맵으로 치료된 요로성 방광암 환자의 BEP의 OS의 카플란-마이어 곡선을 나타내는 그래프이며, IMvigor210 시험(임상 시험 ID 번호: NCT02108652), PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 따라 계층화하였다. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 총 BEP의 약 66%보다 높은 환자(컷-오프 값: BEP의 ≥ 66 번째 백분위수 컷-오프)는 실선으로 표시되며 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 약 66% 미만인 환자 총 BEP(컷-오프 값: <66 번째 BEP의 백분위수 컷-오프)는 파선으로 표시된다. 또한 주어진 시점에서 BEP의 각각의 하위그룹 내에서 생존한 환자의 수를 나열한 표가 표시된다. 각 칼럼의 시점은 위 그래프의 x-축을 따라 표시된 시간에 해당한다.

도 11은 하기 시험의 아테졸리주맵(MPD3280A) 및 베바시주맵 병용 치료(흑색) 군 및 수니티닙(회색) 군에서 신장 세포 암종 환자의 BEP의 PFS의 카플란-마이어 곡선을 보여주는 그래프이며: IMMotion150 시험(임상 시험 ID 번호: NCT01984242), 각각의 군은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준에 따라 계층화하였다. 총 BEP의 약 50%보다 높은, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 높은 환자(컷-오프 값: BEP의 ≥ 50 번째 백분위수 컷-오프)는 실선으로 표시되며, 총 BEP의 약 50% 이하인, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 낮은 환자(컷-오프 값: BEP의 <50 번째 백분위수 컷-오프)는 파선으로 표시된다. 또한 주어진 시점에서 BEP의 각각의 하위그룹 내에 PFS 이벤트가 없는 환자의 수를 나열한 표가 표시된다. 각 칼럼의 시점은 위 그래프의 x-축을 따라 표시된 시간에 해당한다.

도 12는 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 따라 계층화된, PCD4989g 시험에서 아테졸리주맵으로 치료받은 환자의 BEP의 OS의 카플란-마이어 곡선을 보여주는 그래프이다. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 총 BEP의 약 50%보다 높은 환자(컷-오프 값: BEP의 ≥ 50 번째 백분위수 컷-오프)는 실선으로 표시되며, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 총 BEP의 약 50% 미만인 환자(컷-오프 값: BEP의 < 50 번째 백분위수 컷-오프)는 파선으로 표시된다. 또한 주어진 시점에서 BEP의 각각의 하위그룹 내에서 생존한 환자의 수를 나열한 표가 표시된다. 각 칼럼의 시점은 위 그래프의 x-축을 따라 표시된 시간에 해당한다.

도 13은 PCD4989g 시험에서 아테졸리주맵(MPD3280A)으로 치료받은 TNBC 환자에서 PD-L1(CD274), IFNG 및 CXCL9의 평균 정규화된 발현과 완전 반응 또는 부분적인 반응(CR/PR), 안정한 질환(SD) 및 진행성 질환(PD) 사이의 관련성을 나타내는 박스 플롯이다(임상 시험 ID 번호: NCT01375842).

도 14는 3상 Impower150 시험(임상 시험 ID 번호 NCT02366143)의 연구 설계를 보여주는 계층적 다이어그램이다.

도 15는 Impower150 시험에 대한 CONSORT 다이어그램이다.

도 16은 아테졸리주맵, 베바시주맵, 카보플라틴 및 파클리탁셀 군(ABCP; B 군) 또는 Impower150 시험의 베바시주맵, 카보플라틴 및 파클리탁셀 군(BCP, C 군)의 치료 의도(ITT)-WT 모집단의 PFS의 카플란-마이어 곡선이다. (ITT-WT에 대한 무작위화 요소에 의해) 계층화된 HR이 제공된다.

도 17a 및 17b는 Impower150 시험의 ABCP 군(B 군) 또는 BCP 군(C 군)의 ITT-WT 모집단(도 17a) 또는 ITT ISEL^{높은}-WT(도 17b)에서 독립적인 검토 설비(IRF)-평가된 PFS의 카플란-마이어 곡선을 보여준다. ITT-WT(도 17a; ITT-WT에 대한 무작위화 인자에 의한 계층화) 및 ISEL^{높은}-WT(도 17b; ISEL^{높은}-WT에 대한 성별 및 간 전이에 의한 계층화)에 대해 계층화된 HR이 제공된다.

도 18a 및 18b는 Impower150 시험의 ABCP 군(B 군) 또는 BCP 군(C 군)의 ISEL^{높은}-WT 모집단(도 18a) 및 ISEL^{낮은}-WT 모집단(도 18b)에서 PFS의 카플란-마이어 곡선을 보여준다. 면역-점수 발현 수준-높은 WT에 대한 계층화 (ISEL^{높은}-WT에 대한 성별 및 간 전이에 의해)된 HR; ISEL^{낮은}-WT에 대한 계층화되지 않은 HR.

도 19는 Impower150 시험에서 ABCP(B 군) 또는 BCP(C 군)로 치료받은 환자의 PFS에 대한 HR을 보여주는 포레스트 플롯이 있는 표이다. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 대해 HR은 상이한 컷-오프 값(BEP의 상이한 백분위수 컷-오프에서 평균 정규화된 dCt 값)에 의해 정의된 환자의 하위그룹에 걸쳐 열거된다. 평균 정규화된 dCt는 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 각각에 대한 정규화된 dCt 값의 평균이다. dCt(표적 유전자) = Ct(대조군 유전자) - Ct(표적 유전자).

도 20은 Impower150 시험의 ABCP 군(B 군) 또는 BCP 군(C 군)에서 EGFR 또는 ALK 게놈이 변경된 환자에서 PFS의 카플란-마이어 곡선이다.

도 21은 Impower150 시험의 ABCP 군(B 군) 또는 BCP 군(C 군)에서, EGFR 돌연변이 또는 ALK 전좌를 갖는 환자를 포함하는, ITT 집단의 PFS의 카플란-마이어 곡선이다. (무작위화 인자에 의한) HR.

도 22는 ITT-WT 모집단의 임상 하위그룹에서 PFS에 대한 HR 및 95% 신뢰 구간(CI)을 보여주는 포레스트 플롯을 갖는 표이다.

도 23은 Impower150 시험의 ABCP 군(B 군) 또는 BCP 군(C 군)의 ITT-WT 모집단에서 중간 OS 분석의 카플란-마이어 곡선이다. (무작위화 인자에 의한) HR.

도 24는 Impower150 시험에서 아테졸리주맵, 카보플라틴 및 파클리탁셀(ACP; A 군) 또는 BCP(C 군)로 치료받은 환자의 PFS에 대한 HR을 보여주는 포레스트 플롯을 갖는 표이다. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 대해 HR은 상이한 컷-오프 값(BEP의 상이한 백분위수 컷-오프에서 평균 정규화된 dCt 값)에 의해 정의된 환자의 하위그룹에 걸쳐 열거된다. 평균 정규화된 dCt는 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 각각에 대한 정규화된 dCt 값의 평균이다. dCt(표적 유전자) = Ct(대조군 유전자) - Ct(표적 유전자).

도 25a 및 25b는 Impower150 시험의 ACP 군(A 군) 또는 BCP 군(C 군)의 ISEL^{높은}-WT 모집단 및 ISEL^{낮은}-WT 모집단의 상이한 면역-점수 발현 수준 컷-오프(대략 44% 유병률(도 25a) 및 대략 25% 유병률(도 25b))에서 PFS의 카플란-마이어 곡선을 보여준다.

도 26은 IMvigor211 시험의 아테졸리주맵 군 또는 화학요법 군의 치료 의도(ITT) 모집단의 OS의 카플란-마이어 곡선이다.

도 27a 및 27b는 IMvigor211 시험에서 아테졸리주맵 군 또는 화학요법 군의 ISEL^{높은}-WT 모집단(도 27a) 및 ISEL^{낮은}-WT 모집단(도 27b)에서 OS의 카플란-마이어 곡선을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0123] 본 발명은 암(예를 들어, 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암(NSCLC)), 방광암(예를 들어, 요로성 방광암(UBC)), 신장암(예를 들어, 신장 세포 암종(RCC)) 및 유방암(예를 들어, 삼중-음성 유방암(TNBC)))의 치료를 위한 진단 방법, 치료 방법 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 암을 갖는 개체로부터 수득된 샘플내 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자 조합 중 임의의 하나)로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준이 PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPD3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 대하여 개체가 반응하는지 여부를 식별하는 방법; 개체를 치료하기 위한 요법을 선택하는 방법; PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료의 치료적 효능을 최적화하는 방법; 및/또는 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료에 대한 개체의 반응을 모니터링하는 방법에 있어서, 바이오마커(예를 들어, 예측 바이오마커)로서 사용될 수 있다는 발견에 적어도 부분적으로 기초한다.
- [0124] **I. 정의**
- [0125] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 이 기술 분야의 숙련자에게 쉽게 알려진 각각의 값에 대한 일반적인 오차 범위를 지칭한다. 본 명세서에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 그 값 또는 파라미터 자체에 관한 구현예를 포함(및 설명)한다.
- [0126] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "투여"는 투여량의 화합물(예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제)(예를 들어, PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPD3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-1 항체)) 또는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물, 예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 약제학적 조성물)을 제공하는 방법을 의미한다. 본 명세서에 기재된 방법에 사용된 화합물 및/또는 조성물은, 예를 들어, 정맥내로(예를 들어, 정맥내 주입에 의해), 피하로, 근육내로, 진피내로, 경피로, 동맥내로, 복강내로, 병소내로, 두개내로, 관절내로, 전립선내로, 늑막내로, 기관내로, 비강내로, 유리체내로, 질내로, 직장내로, 국소적으로, 종양내로, 복막내로, 결막하로, 방광내로, 점막으로, 심막내로, 태줄내로, 안구내로, 경구로, 국소적으로, 국소적으로, 흡입에 의해, 주사로, 주입에 의해, 연속적 주입에 의해, 표적 세포를 직접 세척(bath)하는 국소화된 관류에 의해, 카테터에 의해, 세척에 의해, 크림으로, 또는 지질 조성물로 투여될 수 있다. 투여 방법은 다양한 인자(예를 들어, 투여되는 화합물 또는 조성물 및 치료되는 병태, 질환 또는 장애의 중증도)에 따라 달라질 수 있다.
- [0127] "친화도"는 분자의 단일 결합 부위(예를 들어, 항체)와 그의 결합 파트너(예를 들어, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총계의 강도를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에 사용된 바와 같이, "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원(예를 들어, 항체 및 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 지칭한다. 그의 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화도는 일반적으로 해리 상수(K_D)로 제시될 수 있다. 친화도는 본 명세서에 기재된 것을 포함하여 당업계에서 알려진 일반적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 결합 친화도를 측정하기 위한 구체적인 예시적인 구현예는 하기에 기재되어 있다.
- [0128] "친화도 성숙된" 항체는 이러한 변형을 갖지 않는 모체 항체와 비교하여, 하나 이상의 초가변 영역(HVR)에서 하나 이상의 변형을 갖는 항체를 지칭하며, 이러한 변형은 항원에 대한 항체의 친화도를 개선시킨다.
- [0129] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "증폭"은 일반적으로 원하는 서열의 다중 사본을 생성하는 과정을 지칭한다. "다중 사본"은 적어도 2개의 사본을 의미한다. "사본"은 반드시 템플레이트 서열에 대한 완전한 서열 상보성 또는 동일성을 의미하는 것은 아니다. 예를 들어, 사본은 테옥시이노신과 같은 뉴클레오타이드 유사체, 의도적인 서열 변경(예컨대, 템플레이트에 대해 혼성화할 수 있지만 상보적이지 않은 서열을 포함하는 프라이머를 통해 도입된 서열 변경), 및/또는 증폭 동안 발생하는 서열 오류를 포함할 수 있다.
- [0130] 본 명세서의 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 원하는 항원-결합 활성을 나타내는한, 단클론성 항체, 다클론성 항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체) 및 항체 단편을 비제한적으로 포함하며, 다양한 항체 구조를 포함한다.
- [0131] "항체 단편"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 포함하는 온전한 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 디아바디; 선형 항체; 단일-사슬 항체 분자(예를 들어, scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

- [0132] 기준 항체와 "동일한 에피토프에 결합하는 항체"는 경쟁 분석에서 기준 항체의 그것의 항원에 대한 결합을 50% 이상 차단하는 항체를 지칭하며, 반대로 기준 항체는 경쟁 분석에서 항체의 그것의 항원에 대한 결합을 50% 이상 차단한다. 예시적인 경쟁 분석이 본원에 제공된다.
- [0133] 용어들 "항-PD-L1 항체" 및 "PD-L1에 결합하는 항체"는 PD-L1을 표적화하는데 있어서 항체가 진단 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 PD-L1에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 일 구현예에서, 관련없는 비-PD-L1 단백질에 대한 항-PD-L1 항체의 결합 정도는 예를 들어 방사선 면역분석법(RIA)에 의해 측정될 때 PD-L1에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 상이한 종으로부터의 PD-L1 사이에 보존된 PD-L1의 에피토프에 결합한다. 특정 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵(MPDL3280A)이다. PD-L1 (프로그래밍된 사망 리간드 1)은 또한 당업계에서 "프로그래밍된 세포사 1 리간드 1," "PDCD1LG1," "CD274," "B7-H," 및 "PDL1"로 칭한다. 예시적인 인간 PD-L1은 UniProtKB/Swiss-Prot 수탁 번호 Q9NZQ7.1에 나타나 있다.
- [0134] 용어 "항-암 요법"은 암(예를 들어, 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암(NSCLC)), 방광암(예를 들어, 요로 방광암(UBC)), 신장암(예를 들어, 신장 세포 암종(RCC)), 또는 유방암(예를 들어, 삼중-음성 유방암(TNBC)))을 치료하는데 유용한 요법을 지칭한다. 항-암 치료제의 예는 예를 들어 화학치료제, 성장 억제제, 세포독성제, 방사선 요법에 사용되는 제제, 항-혈관신생 제제, 세포자멸제, 항-튜블린제 및 기타 암 치료제, 예를 들어, 항-CD20 항체, 혈소판 유래 성장 인자 억제제(예를 들어, GLEEVEC™(이마티닙 메실레이트)), COX-2 억제제(예를 들어, 셀레코싯), 인터페론, 사이토카인, 하기 표적들 중 하나 이상에 결합하는, 길항제(예를 들어, 중화 항체)를 비제한적으로 포함한다: PDGFR- β , B1 γ S, APRIL, BCMA 수용체(들), TRAIL/Apo2, 다른 생물활성제 및 유기화학제 등. 이들의 조합이 또한 본 발명에 포함된다.
- [0135] "제조 물품"은 적어도 하나의 시약, 예를 들어 질환 또는 장애(예를 들어, 암, 예를 들어 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC), 또는 유방암(예를 들어, TNBC)의 치료용 약제, 또는 본 명세서에 기재된 바이오마커를 구체적으로 검출하기 위한 프로브를 포함하는 임의의 제조(예를 들어, 패키지 또는 컨테이너) 또는 키트이다. 특정 구현예에서, 제조 또는 키트는 본 명세서에 기재된 방법을 수행하기 위한 유닛으로서 촉진, 분배 또는 판매된다.
- [0136] 본원에서 사용될 때 어구 "기반"은 하나 이상의 바이오마커에 관한 정보가 치료 결정, 포장 삽입물에 제공된 정보, 또는 마케팅/판촉 지침 등에 제공된 정보를 제공하는데 사용됨을 의미한다.
- [0137] "차단" 항체 또는 "길항제" 항체는 이것이 결합하는 항원의 생물학적 활성을 억제 또는 감소시키는 항체이다. 바람직한 차단 항체 또는 길항제 항체는 항원의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완전히 억제한다.
- [0138] "결합 도메인"은 표적 에피토프, 항원, 리간드 또는 수용체에 특이적으로 결합하는 화합물 또는 분자의 일부를 의미한다. 결합 도메인은 항체(예를 들어, 단클론성, 다클론성, 재조합, 인간화 및 키메라 항체), 항체 단편 또는 이의 일부(예를 들어, Fab 단편, Fab' ₂, scFv 항체, SMIP, 도메인 항체, 디아바디, 미니바디, scFv-Fc, 아피바디, 나노바디 및 항체의 VH 및/또는 VL 도메인), 수용체, 리간드, 압타머 및 확인된 결합 파트너를 갖는 다른 분자를 비제한적으로 포함한다.
- [0139] 본 명세서에 사용된 용어 "바이오마커"는 샘플(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, PD-1, 또는 예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; 또는 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1을 포함하는 이들의 조합)에서 검출될 수 있는 지표, 예를 들어 예측, 진단 및/또는 예후를 지칭한다. 바이오마커는 특정 분자, 병리적, 조직학적 및/또는 임상적 특징을 특징으로 하는, 질환 또는 장애(예를 들어, 암, 예를 들어 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC) 또는 유방암(예를 들어, TNBC)의 특정 아형의 지표로서 작용할 수 있다. 일부 구현예에서, 바이오마커는 유전자이다. 바이오마커는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, DNA 및/또는 RNA), 폴리뉴클레오타이드 복제수 변경(예를 들어, DNA 복제수), 폴리펩타이드, 폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드 변형(예를 들어, 번역후 변형), 탄수화물 및/또는 당지질-계 분자 마커를 비제한적으로 포함한다.
- [0140] 용어 "바이오마커 서명", "서명", "바이오마커 발현 서명" 또는 "발현 서명"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 발현이 지표, 예를 들어 예측, 진단 및/또는 예후(예를 들어, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준; PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A; 또는 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A 및 PD-1)인 바이오마커의 하나 또는 조합을 지칭한다. 바이오마커 서명은 특정 분자, 병리적, 조직학적 및/또는 임상 특징을 특징으로 하는 질환 또는 장애(예를 들어, 암, 예를 들어 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC) 또

는 유방암(예를 들어, TNBC))의 특정 아형의 지표로서 기능할 수 있다. 일부 구현예에서, 바이오마커 서명은 "유전자 서명"이다. 용어 "유전자 서명"은 "유전자 발현 서명"과 교환가능하게 사용되며, 발현이 지표, 예를 들어 예측, 진단, 및/또는 예후인 폴리뉴클레오타이드의 하나 또는 조합을 지칭한다. 일부 구현예에서, 바이오마커 서명은 "단백질 서명"이다. 용어 "단백질 서명"은 "단백질 발현 서명"과 교환가능하게 사용되며, 발현이 지표, 예를 들어 예측, 진단, 및/또는 예후인 폴리펩타이드의 하나 또는 조합을 지칭한다.

[0141] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "CD8A"는 달리 나타내지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 CD8A를 지칭한다. 상기 용어는 "전장" 비처리 CD8A뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 유래된 임의의 형태의 CD8A를 포함한다. 상기 용어는 또한 CD8A의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 CD8A의 핵산 서열은 하기에 열거되어 있다: 서열번호: 1. 인간 CD8A에 의해 암호화된 예시적인 단백질의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다: 서열번호: 2.

[0142] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "GZMB"는 달리 나타내지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 GZMB(그란자임(Granzyme) B)를 지칭한다. 이 용어는 "전장" 비처리 GZMB뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 유래된 임의의 형태의 GZMB를 포함한다. 이 용어는 또한 GZMB의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 GZMB의 핵산 서열은 하기에 열거되어 있다: 서열번호: 3. 인간 GZMB에 의해 암호화된 예시적인 단백질의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다: 서열번호: 4.

[0143] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "IFNG"는 달리 나타내지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 IFNG(인터페론- γ)를 지칭한다. 상기 용어는 "전장" 비처리 IFNG뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 유래된 임의의 형태의 IFNG를 포함한다. 상기 용어는 또한 IFNG의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 IFNG의 핵산 서열은 하기에 열거되어 있다: 서열번호: 5. 인간 IFNG에 의해 암호화된 예시적인 단백질의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다: 서열번호: 6.

[0144] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "CXCL9"는 달리 나타내지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 CXCL9(케모카인(C-X-C 모티프) 리간드 9)를 지칭한다. 상기 용어는 "전장" 비처리 CXCL9뿐만 아니라 세포에서의 프로세싱으로부터 유래된 임의의 형태의 CXCL9를 포함한다. 상기 용어는 또한 CXCL9의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 CXCL9의 핵산 서열은 하기에 열거되어 있다: 서열번호: 7. 인간 CXCL9에 의해 암호화된 예시적인 단백질의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다: 서열번호: 8.

[0145] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "CD27"은 달리 나타내지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 CD27(당 업계에 CD27L 수용체 또는 TNFRSF7로도 알려져 있음)을 지칭한다. 상기 용어는 "전장" 비처리 CD27뿐만 아니라 세포에서의 프로세싱으로부터 유래된 임의의 형태의 CD27를 포함한다. 상기 용어는 또한 CD27의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 CD27의 핵산 서열은 하기에 열거되어 있다: 서열번호: 21. 인간 CD27에 의해 암호화된 예시적인 단백질의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다: 서열번호: 22.

[0146] 본 명세서에 사용된 용어 "FOXP3"은 달리 나타내지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 FOXP3(당 업계에 스크핀으로 알려진, 포크헤드 박스 P3)을 지칭한다. 이 용어는 "전장" 비처리 FOXP3뿐만 아니라 세포에서의 프로세싱으로부터 유래된 임의의 형태의 FOXP3를 포함한다. 이 용어는 또한 FOXP3의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 FOXP3의 핵산 서열은 하기에 열거되어 있다: 서열번호: 23. 인간 FOXP3에 의해 암호화된 예시적인 단백질의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다: 서열번호: 24.

[0147] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "CTLA4"는 달리 나타내지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 CTLA4(당 업계에서 CD152로도 알려져 있는, 세포독성 T-림프구-연관된 단백질 4)를 지칭한다. 상기 용어는 "전장" 비처리 CTLA4뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 유래된 임의의 형태의 CTLA4를 포함한다. 이 용어는 또한 CTLA4의

자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 CTLA4의 핵산 서열은 하기에 열거되어 있다: 서열번호: 25. 인간 CTLA4에 의해 암호화된 예시적인 단백질의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다: 서열번호: 26.

[0148] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "TIGIT"는 달리 나타내지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 TIGIT(Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체)를 지칭한다. 이 용어는 “전장” 비처리 TIGIT뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 유래된 임의의 형태의 TIGIT를 포함한다. 이 용어는 또한 TIGIT의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 TIGIT의 핵산 서열은 하기에 열거되어 있다: 서열번호: 27. 인간 TIGIT에 의해 암호화된 예시적인 단백질의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다: 서열번호: 28.

[0149] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "IDO1"은 달리 나타내지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 IDO1(인돌아민 2,3-디옥시게나제 1)을 지칭한다. 이 용어는 “전장” 비처리 IDO1뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 유래된 임의의 형태의 IDO1을 포함한다. 이 용어는 또한 IDO1의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 IDO1의 핵산 서열은 하기에 열거되어 있다: 서열번호: 29. 인간 IDO1에 의해 암호화된 예시적인 단백질의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다: 서열번호: 30.

[0150] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "CXCL10"은 달리 나타내지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 CXCL10(C-X-C 모티프 케모카인 10; 또한 당업계에서 인터페론 감마-유도된 단백질 10 또는 작은-유도성 사이토카인 B10으로 공지됨)을 지칭한다. 이 용어는 “전장” 비처리 CXCL10뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 유래된 임의의 형태의 CXCL10을 포함한다. 상기 용어는 또한 CXCL10의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 CXCL10의 핵산 서열은 하기에 열거되어 있다: 서열번호: 31. 인간 CXCL10에 의해 암호화된 예시적인 단백질의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다: 서열번호: 32.

[0151] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "CXCL11"은 달리 나타내지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 CXCL11(C-X-C 모티프 케모카인 11)을 지칭한다. 상기 용어는 “전장” 비처리된 CXCL11뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 유래된 임의의 형태의 CXCL11을 포함한다. 상기 용어는 또한 CXCL11의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 CXCL11의 핵산 서열은 하기에 열거되어 있다: 서열번호: 33. 인간 CXCL11에 의해 암호화된 예시적인 단백질의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다: 서열번호: 34.

[0152] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "PSMB8"은 달리 나타내지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 PSMB8(프로테아솜 서브유닛 베타 유형-8)을 지칭한다. 이 용어는 “전장” 비처리 PSMB8뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 유래된 임의의 형태의 PSMB8을 포함한다. 이 용어는 또한 PSMB8의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 PSMB8의 핵산 서열은 하기에 열거되어 있다: 서열번호: 35. 인간 PSMB8에 의해 암호화된 예시적인 단백질의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다: 서열번호: 36.

[0153] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "PSMB9"는 달리 나타내지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 PSMB9(프로테아솜 서브유닛 베타 유형-9)를 지칭한다. 이 용어는 “전장” 비처리 PSMB9뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 유래된 임의의 형태의 PSMB9를 포함한다. 이 용어는 또한 PSMB9의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 PSMB9의 핵산 서열은 하기에 열거되어 있다: 서열번호: 37. 인간 PSMB9에 의해 암호화된 예시적인 단백질의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다: 서열번호: 38.

[0154] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "TAP1"은 달리 나타내지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 TAP1(항원 처리 1과 연관된 수송체; 항원 펩타이드 수송체 1로도 당업계에 알려져 있음)을 지칭한다. 상기 용어는 “전장” 비처리 TAP1뿐만 아니라 세포에서의 프로세싱으로부터 유래된 임의의 형태의 TAP1을 포함한다. 상기 용어는 또

한 TAP1의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 TAP1의 핵산 서열은 하기에 열거되어 있다: 서열번호: 39. 인간 TAP1에 의해 암호화된 예시적인 단백질의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다: 서열번호: 40.

[0155] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "TAP2"는 달리 나타나지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 TAP2(항원 펩타이드 수용체 2)를 지칭한다. 상기 용어는 "전장" 비처리 TAP2뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 유래된 임의의 형태의 TAP2를 포함한다. 이 용어는 또한 TAP2의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 TAP2의 핵산 서열은 하기에 열거되어 있다: 서열번호: 41. 인간 TAP2에 의해 암호화된 예시적인 단백질의 아미노산 서열은 하기에 제시되어 있다: 서열번호: 42.

[0156] 용어들 "암" 및 "암성"은 전형적으로 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리적 병태를 지칭하거나 설명한다. 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병 또는 림프양 악성종양을 비제한적으로 포함한다. 이러한 암의 보다 구체적인 예는 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐 선암종 및 폐의 편평상피 암종을 포함하는 폐암; 방광암(예를 들어, 요로성 방광암(UBC), 근육 침습성 방광암(MIBC) 및 BCG-불응성 비-근육 침습성 방광암(NMIBC)); 신장 또는 신장암(예를 들어, 신장 세포 암종(RCC)); 요로 암; 유방암(예를 들어, 에스트로겐 수용체(ER-), 프로게스테론 수용체(PR-) 및 HER2(HER2-) 음성인 HER2+ 유방암 및 삼중-음성 유방암(TNBC)); 거세-저항성 전립선암(CRPC)과 같은 전립선 암; 복막 암; 간세포 암; 위장 암 및 위장 기질 암을 포함한 위 또는 위암; 췌장암; 교모세포종; 자궁경부암; 난소암; 간암; 간종양; 결장암; 직장암; 결장직장암; 자궁내막 또는 자궁 암종; 타액샘 암종; 전립선암; 외음부 암; 갑상선암; 간 암종; 항문 암종; 음경 암종; 표재 확장성 흑색종, 악성 흑자 흑색종, 선단 흑자성 흑색종, 및 결절성 흑색종을 포함하는 흑색종; 다발성 골수종 및 B-세포 림프종(저급/여포성 비-호지킨 림프종(NHL) 포함; 소림프구성(SL) NHL; 중급/여포성 NHL; 중간급 확산성 NHL; 고급 면역모세포성 NHL; 고급 림프아구성 NHL; 고등급의 작은 비-절단 세포 NHL; 거대 질환 NHL; 외투 세포 림프종; AIDS-관련된 림프종; 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증 포함); 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 림프아구성 백혈병(ALL); 급성 골수성 백혈병(AML); 모발 세포 백혈병; 만성 골수모세포 백혈병(CML); 이식후 림프증식성 장애(PTLD); 및 골수이형성 증후군(MDS), 뿐만 아니라 모반증, 부종(예컨대, 뇌종양 관련), 메이그스 증후군, 뇌암, 두경부암 및 관련 전이와 관련된 비정상 혈관 증식을 비제한적으로 포함한다.

[0157] 용어 "세포 증식성 장애" 및 "증식성 장애"는 어느 정도의 비정상적인 세포 증식과 관련된 장애를 지칭한다. 일 구현예에서, 세포 증식성 장애는 암(예를 들어, 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC) 또는 유방암(예를 들어, TNBC))이다. 다른 구현예에서, 세포 증식성 장애는 종양이다.

[0158] "화학치료제"는 암(예를 들어, 암, 예를 들어 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC) 또는 유방암(예를 들어, TNBC))의 치료에 유용한 화합물이다. 화학치료제의 예는 알킬화제, 예컨대 티오테라 및 사이클로스포스파마이드(CYTOXAN[®]); 알킬 설포네이트 예컨대 부셀판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리에틸로멜라민을 포함하는, 에틸렌이민 및 메틸아멜라민; 아세토게닌(특히 블라타신 및 블라타시논); 델타-9-테트라하이드로칸나비놀(드로나비놀, MARINOL[®]); 베타-라파론; 라파론; 콜히친; 베틀리산; 캄프토테신(합성 유사체 토포테칸(HYCANTIN[®]), CPT-11(이리노테칸, CAMPTOSAR[®]), 아세틸캄프토테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄프토테신 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(그것의 아도젤레신, 카르젤레신 및 바이젤레신 합성 유사체 포함); 포도필로톡신; 포도필린산; 테니포시드; 크립토파이신(특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 둘라스타틴; 듀오카르마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘루테로빈; 판크라티스타틴; 사르코디티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로르암부실, 클로르나파진, 클로로포스포마이드, 에스트라무스틴, 이포스포마이드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노베티친, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스포마이드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 및 라님누스틴; 항생제 예컨대 엔디인 항생제(예를 들어, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 γ_1^I 및 칼리키아마이신 omegaII(예를 들어, Nicolaou 등, Angew.Chem Intl.Ed. Engl., 33:183-186 (1994) 참고); CDP323, 경구 알파-4 인테그린 억제제; 다이네마이신 A를 포함하는 다이네마이신; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련된 색소단백질 엔디인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신,

데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신(ADRIAMYCIN®), 모폴리노-독소루비신, 시아노모폴리노-독소루비신, 2-피콜리노-독소루비신, 독소루비신 HCl 리포솜 주사(DOXIL®), 리포솜 독소루비신 TLC D-99(MYOCET®), 폐경화 리포솜 독소루비신(CAELYX®), 및 대옥시독소루비신 포함), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물 예컨대 메토크렉세이트, 젬시타빈(GEMZAR®), 테가푸르(UFTORAL®), 카페시타빈(XELODA®), 에포틸론, 및 5-플루오로우라실(5-FU); 콤브레타스타틴; 엽산 유사체 예컨대 데노프테린, 메토크렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 사이타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항-아드레날 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레벌린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미딘; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소크산트론; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK® 다당류 복합체(JHS 천연 생성물, Eugene, Oreg.); 락죽산; 라이족신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아진산; 트리아지쿠온; 2,2', 2'-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센(특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신(ELDISINE®, FILDESIN®); 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, 파클리탁셀(TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제형(ABRAXANE™), 및 도세탁셀 (TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 클로란부실; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토크렉세이트; 백금 제제 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴(예를 들어, ELOXATIN®), 및 카보플라틴; 빈블라스틴(VELBAN®), 빈크리스틴(ONCOVIN®), 빈데신(ELDISINE®, FILDESIN®), 및 비노렐빈(NAVELBINE®)을 포함하는, 미세소관 형성으로부터 튜블린 중합을 막는 빈카; 에토포시드(VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 류코보린; 노반트론; 데다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 이반드로네이트; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니딘(DMFO); 백사로텐(TARGRETIN®)을 포함하는 레티노이드 예컨대 레티산; 비스포스포네이트 예컨대 클로드로네이트(예를 들어, BONEFOS® 또는 OSTAC®), 에티드로네이트(DIDROCAL®), NE-58095, 졸레드론산/졸레드로네이트(ZOMETA®), 알렌드로네이트(FOSAMAX®), 팔미드로네이트(AREDIA®), 틸루드로네이트(SKELID®), 또는 리센드로네이트(ACTONEL®); 트록사시타빈(1,3-디옥솔란 뉴클레오사이드 시토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 비정상적인 세포 증식에 연루된 신호전달 경로에서 유전자 발현을 억제하는 것들, 예컨대, 예를 들어, PKC-알파, Raf, H-Ras, 및 표피 성장 인자 수용체(EGF-R)(예를 들어, 에를로티닙(TARCEVA™)); 및 세포 증을 감소시키는 VEGF-A; 백신 예컨대 THERATOPE® 백신 및 유전자요법 백신, 예를 들어, ALLOVECTIN® 백신, LEUVECTIN® 백신, 및 VAXID® 백신; 토포이소머라제1 억제제(예를 들어, LURTOTECAN®); rmRH(예를 들어, ABARELIX®); BAY439006 (소라페닙; Bayer); SU-11248(수니티닙, SUTENT®, Pfizer); 페리포신, COX-2 억제제(예를 들어, 셀레코싹 또는 에토리코싹), 프로테오솜 억제제(예를 들어, PS341); 보르테조밋(VELCADE®); CCI-779; 티피파르닙(R11577); 오라페닙, ABT510; Bcl-2 억제제 예컨대 오블리메르센 나트륨(GENASENSE®); 픽산트론; EGFR 억제제; 티로신 키나제 억제제; 세린-트레오닌 키나제 억제제 예컨대 라파마이신(시롤리무스, RAPAMUNE®); 파르네실전달효소 억제제 예컨대 로나파르닙(SCH 6636, SARASAR™); 및 이의 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기의 2종 이상의 조합, 예컨대 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론의 병용 요법의 약어인, CHOP; 및 5-FU 및 류코보린과 조합된 옥살리플라틴(ELOXATIN™)에 의한 치료 레지멘의 약어인, FOLFOX, 및 상기의 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기의 2종 이상의 조합을 포함한다.

[0159] 본 명세서에 정의된 바와 같이 화학치료제는 또한 암(예를 들어, 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC) 또는 유방암(예를 들어, TNBC))의 성장을 촉진할 수 있는 호르몬의 효과를 조절, 감소, 차단 또는 억제하도록 작용하는 "항-호르몬제" 또는 "내분비 치료제"를 포함한다. 이들은 예를 들어, 비제한적으로 포함하는 호르몬 자체일 수 있다: 타목시펜(NOLVADEX® 타목시펜 포함), 탈록시펜, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케녹시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 FARESTON.cndot.토레미펜을 포함하는 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절물질(SERM); 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 방향

화효소를 억제하는 방향화효소 억제제, 예컨대 예를 들어, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, MEGASE® 메게스트롤 아세테이트, AROMASIN® 엑세메스탄, 포르메스타니, 파드로졸, RIVISOR® 보로졸, FEMARA® 레트로졸, 및 ARIMIDEX® 아나스트로졸; 및 플루타미드, 닐루타마이드, 바이칼루타마이드, 류프롤라이드, 및 고세렐린; 뿐만 아니라 트록사시타빈(1,3-디옥솔란 뉴클레오사이드 시토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히, 과도한 세포 증식에 연루된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것들, 예컨대 예를 들어 PKC-알파, Raf 및 H-Ras; 리보자임, 예컨대 VEGF 발현 억제제(예를 들어, ANGIOZYME®; 리보자임) 및 HER2 발현 억제제; 백신, 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들어 ALLOVECTIN® 백신, LEUVECTIN® 백신 및 VAXID® 백신; PROLEUKIN® rIL-2; LURTOTECAN® 토포이소머라제1 억제제; ABARELIX®; rmRH; 비노렐빈 및 에스페라마이신(하기 참고: 미국특허 번호 제4,675,187호), 및 상기의 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기 2종 이상의 조합.

[0160] 용어 "키메라" 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 원천 또는 종으로부터 유래되는 반면, 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지는 상이한 원천 또는 종으로부터 유래된 항체를 지칭한다.

[0161] 항체의 "부류"는 중쇄가 보유하는 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 지칭한다. 5가지 주요 부류의 항체가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM 및 이들 중 일부는 서브클래스(아이소타입), 예를 들어 IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂로 추가로 분류될 수 있다. 상이한 부류의 면역글로불린에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α, δ, ε, γ, 및 μ로 불린다.

[0162] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "세포독성 약물"은 세포 기능을 억제 또는 예방하고/하거나 세포 사멸 또는 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다. 세포독성 약물은 방사성 동위원소(예를 들어, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² 및 Lu의 방사성 동위원소); 화학치료제 또는 약물(예를 들어, 메토타렉세이트, 아드리아마이신, 빈카 알칼로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드), 독소루비신, 멜팔란, 미토마이신 C, 클로르암부실, 다우노루비신 또는 다른 개재 물질); 성장 억제성 제제; 효소 및 이의 단편 예컨대 핵산분해 효소; 항생제; 단편 및/또는 이의 변이체를 포함하는, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 소분자 독소 또는 효소 활성 독소와 같은 독소; 및 하기에 개시된 다양한 항종양제 또는 항암제를 비제한적으로 포함한다.

[0163] 용어 "동반하여"는 본원에서 투여의 적어도 일부가 시간적으로 겹치는 둘 이상의 치료제의 투여를 지칭하기 위해 사용된다. 따라서, 동반 투여는 하나 이상의 다른 제제(들)의 투여를 중단한 후 하나 이상의 제제(들)의 투여가 계속될 때의 투여 레지멘을 포함한다.

[0164] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 장애 또는 질환의 "진행을 지연시키는 것"은 질환 또는 장애(예를 들어, 암, 예를 들어 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC) 또는 유방암(예를 들어, TNBC))의 발달을 지연, 방해, 감속, 지체, 안정화 및/또는 연기시키는 것을 의미한다. 이 지연은 질병의 이력 및/또는 치료되는 대상체에 따라 다양한 시간 길이를 가질 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 분명한 바와 같이, 대상체가 질환을 발병하지 않는다는 점에서 충분히 또는 상당한 지연이 예방을 사실상 포함할 수 있다.

[0165] 용어들 "결정", "결정하는", "검출", "검출하는" 및 이들의 문법적 변형은 직간접 결정 또는 검출을 포함하는, 결정 또는 검출의 임의의 수단을 포함한다.

[0166] "장애" 또는 "질환"은 포유동물을 해당 장애(예를 들어 암, 예를 들어 암, 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC) 또는 유방암(예를 들어, TNBC))에 걸리게 하는 성향의 병리 상태를 포함하는 만성 및 급성 장애 또는 질환을 비제한적으로 포함하는 치료로부터 유익한 임의의 병태이다.

[0167] 용어 "진단"은 본원에서 분자 또는 병리적 상태, 질병 또는 병태(예를 들어, 암, 예를 들어 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC) 또는 유방암(예를 들어, TNBC))의 확인 또는 분류를 지칭하기 위해 사용된다. 예를 들어, "진단"은 특정 유형의 암의 확인을 지칭할 수 있다. "진단"은 또한, 예를 들어 조직병리적 기준에 의해 또는 분자 특징(예를 들어, 바이오마커 중 하나 또는 조합의 발현을 특징으로 하는 아형(예를 들어, 상기 유전자에 의해 암호화된 특정 유전자 또는 단백질))에 의해 암의 특정 아형을 분류하는 것을 지칭할 수 있다.

[0168] "효과기 기능"은 항체 아이소타입에 따라 변하는 항체의 Fc 영역에 기인한 생물학적 활성을 지칭한다. 항체 효과기 기능의 예는 하기를 포함한다: C1q 결합 및 보체 의존적 세포독성(CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개 세포독성(ADCC); 식균작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, PD-L1)의 하향 조절; 및 B 세포 활성화.

- [0169] 화합물, 예를 들어 PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵(MPD3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-1 항체)) PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵(MPD3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-1 항체)), 또는 이의 조성물(예를 들어, 약학 조성물)의 "유효량"은 특정 질환 또는 장애(예를 들어, 암, 예를 들어, 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC), 또는 유방암(예를 들어, TNBC))의 원하는 치료적 또는 예방적 결과, 예컨대 전체 생존(OS) 또는 무진행 생존(PFS)의 측정이 가능한 증가를 달성하는데 요구된 적어도 최소량이다. 본원의 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 대상체에서 원하는 반응을 유도하는 항체의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 또한 치료의 임의의 독성 또는 해로운 효과가 치료적으로 유익한 효과보다 더 중요한 양이다. 예방적 용도를 위해, 유익하거나 원하는 결과는 위험의 제거 또는 감소, 중증도 약화, 또는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동 증상, 그의 합병증 및 질환 발달 중 나타나는 중간 병리적 표현형을 포함한 질환의 개시 지연과 같은 결과를 포함한다. 유효량은 하나 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 발명을 위해, 유효량의 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물이 직접 또는 간접적으로 예방 또는 치료적 치료를 달성하기에 충분한 양이다. 임상적 맥락에서 이해되는 바와 같이, 유효량의 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물은 다른 약물, 화합물 또는 약제학적 조성물과 함께 달성되거나 달성되지 않을 수 있다. 따라서, "유효량"은 하나 이상의 치료제를 투여하는 맥락에서 고려될 수 있고, 단일 제제는 하나 이상의 다른 제제와 함께 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우 유효량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 암 치료제로서 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵(MPD3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-1 항체))는 암 세포의 수를 감소시키고; 원발성 종양 크기를 감소시키고; 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 억제(즉, 어느 정도 둔화 및 바람직하게는 정지)시키고; 종양 전이를 억제(즉, 어느 정도 느리게 하고, 바람직하게는 정지)시키고; 종양 성장을 어느 정도 억제하고; 및/또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시킬 수 있다. 약물이 성장을 예방하고/하거나 기존 암 세포를 사멸시킬 수 있는 정도까지, 세포증식 억제성 및/또는 세포독성일 수 있다. 암 요법의 경우, 생체내 효능은 예를 들어 생존 기간, 질병 진행까지의 시간(TTP), 반응 속도(RR), 반응 기간 및/또는 삶의 질을 평가함으로써 측정될 수 있다.
- [0170] 본 명세서에서 용어 "Fc 영역"은 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 상기 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226 또는 Pro230으로부터 중쇄의 카복실-말단까지 연장한다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 라이신(Lys447)은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 본 명세서에 달리 구체화되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은 문헌 [Kabat 등, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. 공중 보건 서비스, 국립 보건원, 베테스다 메릴랜드, 1991]에 기재된 바와 같이, EU 넘버링 시스템, 소위 EU 인덱스에 따른다.
- [0171] "프레임워크" 또는 "FR"은 초가변 영역(HVR) 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 지칭한다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 4개의 FR 도메인으로 구성된다: FR1, FR2, FR3 및 FR4. 따라서, HVR 및 FR 서열은 일반적으로 하기 서열에서 VH(또는 VL)에 나타난다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.
- [0172] 용어 "전장 항체", "온전한 항체" 및 "전체 항체"는 본 명세서에서 정의된 바와 같이 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖거나 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 지칭하도록 본 명세서에서 교환가능하게 사용된다.
- [0173] "인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 생산되거나, 인간 항체 레퍼토리 또는 다른 인간 항체-인코딩 서열을 이용하는 비-인간 원천으로부터 유래된 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 보유하는 것이다. 인간 항체의 이러한 정의는 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화된 항체를 구체적으로 배제한다. 인간 항체는 파아지-디스플레이 라이브러리를 포함하여, 당 업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. Hoogenboom 및 Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991); Marks 등, J. Mol. Biol., 222:581 (1991). 또한, 인간 단클론성 항체의 제조에는 또한 문헌 [Cole 등, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77(1985)]; 문헌 [Boerner 등, J. Immunol., 147(1): 86-95(1991)]에 기재된 방법이 이용가능하다. 또한 하기를 참고한다: van Dijk 및 van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol., 5:368-74 (2001). 인간 항체는 항원 펩티드에 대한 반응으로 이러한 항체를 생산하도록 변형되었지만 내인성 유전자좌가 비활성화된 형질전환 동물, 예를 들어, 면역화된 제노마우스에 항원을 투여함으로써 제조될 수 있다(예를 들어, 미국특허 번호 제6,075,181호 및 제6,150,584호 XENOMOUSETM 기술 관련 참고). 또한, 하기를 참고한다: 예를 들어, 인간 B-세포 하이브리

도마 기술을 통해 생성된 인간 항체와 관련된, Li 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006).

- [0174] "인간화된" 항체는 비-인간 HVR로부터의 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터의 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체를 지칭한다. 특정 구현예에서, 인간화 항체는 실질적으로 모든 적어도 하나의, 및 전형적으로는 2개의 가변 도메인을 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 HVR(예를 들어, CDR)은 비-인간 항체의 것들과 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 항체의 FR에 상응한다. 인간화 항체는 선택적으로 인간 항체로부터 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부분을 포함할 수 있다. 항체, 예를 들어 비-인간 항체의 "인간화된 형태"는 인간화를 겪은 항체를 지칭한다.
- [0175] 본 명세서에 사용된 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 서열에서 순차적으로 초가변인 항체 가변 도메인의 각각의 영역("상보성 결정 영역" 또는 "CDR")을 지칭하고/하거나 구조적으로 정의된 루프("초가변성 루프")를 함유하고/하거나 항원-접촉 잔기("항원 접촉")를 함유한다. 일반적으로, 항체는 6개의 HVR을 포함한다: VH에서 3개(H1, H2, H3) 및 VL(L1, L2, L3)에서 3개. 본원의 예시적인 HVR은 하기를 포함한다:
- [0176] (a) 아미노산 잔기 26-32(L1), 50-52(L2), 91-96(L3), 26-32(H1), 53-55(H2), 및 96-101(H3)에서 발생하는 초가변성 루프(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917(1987));
- [0177] (b) 아미노산 잔기 24-34(L1), 50-56(L2), 89-97(L3), 31-35b(H1), 50-65(H2), 및 95-102(H3)에서 발생하는 CDR(Kabat 등, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(1991));
- [0178] (c) 아미노산 잔기 27c-36(L1), 46-55(L2), 89-96(L3), 30-35b(H1), 47-58(H2), 및 93-101(H3)에서 발생하는 항원 접촉(MacCallum 등 J. Mol. Biol. 262:732-745(1996)); 및
- [0179] (d) HVR 아미노산 잔기 46-56(L2), 47-56(L2), 48-56(L2), 49-56(L2), 26-35(H1), 26-35b(H1), 49-65(H2), 93-102(H3), 및 94-102(H3)를 포함하는 (a), (b), 및/또는 (c)의 조합.
- [0180] 달리 나타내지 않는 한, 가변 도메인의 HVR 잔기 및 다른 잔기(예를 들어, FR 잔기)는 상기 문헌 [Kabat 등]에 따라 본원에 넘버링된다.
- [0181] "단리된" 항체는 그의 천연 환경의 성분으로부터 분리된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 예를 들어 전기영동(예를 들어, SDS-PAGE, 등전점 전기영동(IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 측정될 때 95% 또는 99% 초과 순도로 정제된다. 항체 순도 평가 방법의 검토에 대해서는, 하기를 참고한다: 예를 들어 Flatman 등, J. Chromatogr. B 848: 79-87(2007).
- [0182] "단리된" 핵산은 그의 천연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 지칭한다. 단리된 핵산은 통상적으로 핵산 분자를 함유하는 세포에 함유된 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 염색체 외로 또는 그의 천연 염색체 위치와는 상이한 염색체 위치에 존재한다.
- [0183] 본원에서 사용될 때 단어 "표지"는 검출가능한 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 표지는 전형적으로 폴리뉴클레오타이드 프로브 또는 항체와 같은 시약에 직접 또는 간접적으로 접합 또는 융합되며, 접합 또는 융합된 시약의 검출을 촉진한다. 라벨 자체는 검출가능한 표지(예를 들어, 방사성 동위원소 라벨 또는 형광 라벨)일 수 있거나, 또는 효소 라벨의 경우, 검출가능한 생성물을 초래하는 기질 화합물 또는 조성물의 화학적 변형을 촉매할 수 있다.
- [0184] 용어 "발현의 수준" 또는 "발현 수준"은 일반적으로 상호교환적으로 사용되며, 일반적으로 생물학적 샘플내 바이오마커의 양을 지칭한다. "발현"은 일반적으로 정보(예를 들어, 유전자-인코딩된 및/또는 후성유전적)가 세포에 존재하고 세포에서 작동하는 구조로 전환되는 과정을 지칭한다. 따라서, 본 명세서에 사용된 바와 같이, "발현"은 폴리뉴클레오타이드로의 전사, 폴리펩타이드로의 번역, 또는 심지어 폴리뉴클레오타이드 및/또는 폴리펩타이드 변형(예를 들어, 폴리펩타이드의 번역후 변형)을 지칭할 수 있다. 전사된 폴리뉴클레오타이드, 번역된 폴리펩타이드, 또는 폴리뉴클레오타이드 및/또는 폴리펩타이드 변형(예를 들어, 폴리펩타이드의 번역후 변형)의 단편은 이들이 대안적 스플라이싱 또는 분해된 전사체에 의해 생성된 전사체로부터 유래한 것인지, 또는 예를 들어, 단백질 분해에 의한 폴리펩타이드의 번역후 프로세싱으로부터 유래한 것인지 표현된 것으로 간주될 것이다. "발현된 유전자"는 mRNA로서 폴리뉴클레오타이드로 전사된 후 폴리펩타이드로 번역된 것, 및 RNA로 전사되지만 폴리펩타이드로 번역되지 않은 것(예를 들어, 전달 및 리보솜 RNA)을 포함한다. 발현 수준은 예를 들어 RT-qPCR 및 RNA-seq를 포함하여 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있고 또한 본원에 개시된 방법에 의해 측정될 수 있다. 평가된 발현 수준은 치료에 대한 반응을 결정하는데 사용될 수 있다.

[0185]

용어 "면역-점수 발현 수준"은 단일 관심 유전자의 발현 수준(예를 들어, 정규화된 발현 수준), 또는 면역 반응과 관련된 하나 이상의 관심 유전자(예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 적어도 6개의 관심 유전자)에 대한 집계된 발현 수준을 반영하는 수치를 지칭한다. 하나 이상의 관심 유전자에 대한 면역-점수 발현 수준은 예를 들어 관심 유전자의 모든 발현 수준의 중앙값 또는 평균을 계산하는 것을 포함하여 당해 분야의 숙련자에게 공지되고 또한 본원에 개시된 집계 방법에 의해 결정될 수 있다. 집계하기 전에, 예를 들어 하나 이상의 하우스키핑 유전자의 발현 수준으로 정규화되거나 또는 총 라이브러리 크기로 정규화되거나, 또는 측정된 모든 유전자에 대한 중앙값 또는 평균 발현 수준 값으로 정규화된 것을 포함하여, 당해 분야의 숙련자에게 공지되고 또한 본원에 개시된 통계적인 방법을 사용하여 각각의 관심 유전자의 발현 수준이 정규화될 수 있다. 일부 사례에서, 관심 다수 유전자에 걸친 집계전에, 관심 각각의 유전자의 정규화된 발현 수준은 예를 들어 관심 각 유전자의 정규화된 발현 수준의 Z-점수를 계산하는 것을 포함하여 담당자에게 공지되어 있거나 또한 본 명세서에 개시된 통계적 방법을 사용하여 표준화될 수 있다. 일부 사례에서, 각각의 관심 유전자는 배정된 중량 점수를 가질 수 있고, 관심있는 다수의 유전자의 면역-점수 발현 수준은 관심 유전자의 모든 계량된 발현 수준의 평균을 결정하기 위해 중량 점수를 통합함으로써 계산될 수 있다. 예를 들어, 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 단일 유전자의 정규화된 발현 수준을 반영하는 수치를 지칭할 수 있다. 대안적으로, 면역-점수 발현 수준은 예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두에 대해 집계된 정규화된 발현 수준(예를 들어, 정규화된 발현 수준의 중앙값 또는 정규화된 발현 수준의 평균)을 반영하는 수치, 및 선택적으로 예를 들어, CD8A, GZMA, GZMB, IFNG, EOMES, PRF1, PD-L1, PD-1, CXCL9, CD27, FOXP3, CTLA4, TIGIT, IDO1, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 및 TAP2, 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19개의 유전자)를 포함하는 T-효과기 세포와 연관된 다른 유전자의 발현 수준을 추가로 반영하는 수치를 지칭할 수 있으며, 여기서 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 바이오마커는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자와 상이하다. 일부 사례에서, 면역-점수 발현 수준은 예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두에 대해 집계된 Z-점수 발현 수준(예를 들어, Z-점수 정규화된 발현 수준의 평균 또는 Z-점수 정규화된 발현 수준의 중앙)을 반영하는 수치, 및 선택적으로 예를 들어, CD8A, GZMA, GZMB, IFNG, EOMES, PRF1, PD-L1, PD-1, CXCL9, CD27, FOXP3, CTLA4, TIGIT, IDO1, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 및 TAP2, 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19개의 유전자)를 포함하는 T-효과기 세포와 연관된 다른 유전자의 발현 수준을 추가로 반영하는 수치를 지칭할 수 있으며, 여기서 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 바이오마커는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 유전자와 상이하다.

[0186]

본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "기준 면역-점수 발현 수준"은 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두에 대한) 또 다른 면역-점수 발현 수준이 예를 들어 진단, 예측, 예후 및/또는 치료적 결정을 형성할 수 있도록 비교된 면역-점수 발현 수준을 지칭한다. 예를 들어, 기준 면역-점수 발현 수준은 참조 샘플, 기준 모집단에서 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개 유전자 모두에 대한) 발현 수준, 및/또는 기준 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPD3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 처리된 개체의 별개의 제1 서브셋 및 컷-오프 값 초과 및/또는 컷-오프 값 미만의 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차에 기초한, 동일한 기준 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료된 제2 서브셋과 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 별개로 사전-배정된 값(예를 들어,

이전에 결정된 컷-오프 값)으로부터 유래될 수 있으며, 상기 PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 비-PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 컷-오프 값 이상으로 상당히(예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선되며, 비-PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 컷-오프 값 이하로 상당히(예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다. 기준 면역-점수 발현 수준에 대한 수치는 적응증(예를 들어, 암(예를 들어, 유방암, 폐암, 신장암, 또는 방광암)), 발현 수준(예를 들어, RNA-seq 또는 RT-qPCR)을 검출하는데 사용되는 방법, 면역-점수를 생성하는데 사용되는 통계적인 방법 및/또는 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개 유전자 모두에 대한) 검사된 유전자의 특이적 조합에 따라 변할 수 있음을 당해 분야의 숙련가라면 이해할 것이다

[0187] "상승된 발현", "상승된 발현 수준" 또는 "상승된 수준"은 질환 또는 장애(예를 들어, 암, 예를 들어 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC) 또는 유방 암(예를 들어, TNBC))을 앓지 않는 대상체(들)와 같은 대조군 또는 내부 대조군(예를 들어, 하우스키핑 유전자, 예를 들어, TMEM55B), 또는 참조 수준, 예컨대 기준 면역-점수 발현 수준에 비해, (예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개 유전자 모두에 대한) 유전자 또는 유전자 조합의 증가된 발현 또는 증가된 수준을 지칭한다.

[0188] "감소된 발현", "감소된 발현 수준" 또는 "감소된 수준"은 질환 또는 장애(예를 들어, 암, 예를 들어 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC) 또는 유방 암(예를 들어, TNBC))을 앓지 않는 대상체(들)와 같은 대조군 또는 내부 대조군(예를 들어, 하우스키핑 유전자, 예를 들어, TMEM55B), 또는 참조 수준, 예컨대 기준 면역-점수 발현 수준에 비해, (예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개 유전자 모두에 대한) 유전자 또는 유전자 조합의 감소된 발현 또는 감소된 수준을 지칭한다. 일부 구현예에서, 감소된 발현은 발현이 적거나 없다.

[0189] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "기준 유전자"는 하우스키핑 유전자와 같은 비교 목적으로 사용되는 유전자 또는 유전자 그룹(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 이상의 유전자)을 지칭한다. "하우스키핑 유전자"는 본원에서 세포 기능의 유지에 필수적인 활성을 갖는 단백질을 암호화하고, 모든 세포 유형(예를 들어, TMEM55B)으로 전형적으로 유사하게 존재하는 유전자 또는 유전자 그룹(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 이상의 유전자)을 지칭한다.

[0190] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 균질한 항체의 모집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉 모집단을 포함하는 개별 항체는 예를 들어 자연 발생 돌연변이 또는 일반적으로 소량으로 존재하는 변이체와 같은 단클론성 항체 제제의 생산 동안 발생하는 돌연변이를 함유하는 가능한 변이체 항체를 제외하고는 동일하고/하거나 동일한 에피토프에 결합한다. 전형적으로 상이한 결정 인자(에피토프)에 대해 지향된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 제제와 대조적으로, 단클론성 항체 제제의 각각의 단클론성 항체는 항원 상의 단일 결정 인자에 대해 지향된다. 따라서, 수식어 "단클론성"은 항체의 실질적으로 균질한 모집단으로부터 수득된 항체의 특성을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용되는 단클론성 항체는 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파아지-디스플레이 방법, 또는 인간 면역글로불린 유전자와의 모두 또는 일부를 함유하는 형질전환 동물을 사용하는 방법, 본 명세서에 기재된 단클론성 항체를 제조하기 위한 상기 방법 및 다른 예시적인 방법을 비제한적으로 포함한 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0191] "기존의 항체"는 이중성 모이어티(예를 들어, 세포독성 모이어티) 또는 방사선표지에 접합되지 않은 항체를 지칭한다. 기존의 항체는 약제학적 제형으로 존재할 수 있다.

[0192] "천연 항체"는 다양한 구조를 갖는 자연 발생 면역글로불린 분자를 지칭한다. 예를 들어, 천연 IgG 항체는 디설파이드-결합된 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄로 구성된 약 150,000 달톤의 헤테로사량체 당단백질이다. N-말단에서 C-말단까지, 각각의 중쇄는 가변 중쇄 또는 중쇄 가변 도메인으로 불리는 가변 영역(VH)을 가

지며, 이어서 3개의 불변 도메인(CH1, CH2 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N-말단에서 C-말단까지, 각각의 경쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인으로 불리는 가변 영역(VL)을 가지며, 이어서 불변 경(CL) 도메인을 갖는다. 항체의 경쇄는 그의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 카파(κ) 및 람다(λ)로 불리는 2가지 유형 중 하나에 배정될 수 있다.

[0193] 용어 "올리고뉴클레오타이드"는 단일-가닥 데옥시리보뉴클레오타이드, 단일- 또는 이중-가닥 리보뉴클레오타이드, RNA:DNA 하이브리드 및 이중-가닥 DNA를 비제한적으로 포함하는 비교적 짧은 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 약 250개 미만의 뉴클레오타이드)를 지칭한다. 단일-가닥 DNA 프로브 올리고뉴클레오타이드와 같은 올리고뉴클레오타이드는 종종 화학적 방법, 예를 들어 상업적으로 입수가능한 자동화된 올리고뉴클레오타이드 합성기를 사용하여 합성된다. 그러나, 올리고뉴클레오타이드는 시험관내 재조합 DNA-매개된 기술을 포함하는 다양한 다른 방법에 의해, 및 세포 및 유기체에서의 DNA의 발현에 의해 제조될 수 있다.

[0194] 용어 "패키지 삽입물"은 치료 제품의 상업적 패키지에 관례상 포함된 지침을 지칭하는데 사용되며, 상기 치료 제품의 사용에 관한 징후, 용법, 투약량, 투여, 병용 요법, 사용금지사유 및/또는 경고에 관한 정보를 포함한다.

[0195] 용어 "약제학적 제형"은 그 안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적하도록 하는 형태이고 제형이 투여될 수 있는 대상체에 허용할 수 없는 독성을 갖는 추가 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다.

[0196] "약제학적으로 허용가능한 담체"는 활성 성분 이외의, 대상체에게 비독성인 약제학적 제형의 성분을 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 완충제, 부형제, 안정화제 또는 보존제를 비제한적으로 포함한다.

[0197] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "단백질"은 달리 나타내지 않는 한 영장류(예를 들어, 인간) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 원천으로부터의 임의의 천연 단백질을 지칭한다. 상기 용어는 "전장" 비가공 단백질뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 유래되는 임의의 형태의 단백질을 포함한다. 상기 용어는 또한 단백질의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다.

[0198] 기준 폴리펩타이드 서열에 대한 "퍼센트(%) 아미노산 서열 동일성"은 서열을 정렬하고, 필요한 경우, 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해, 갭을 도입한 후, 및 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않으면서, 기준 폴리펩타이드 서열내 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서 아미노산 잔기의 백분율로 정의된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 정렬은 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공공연하게 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업계의 기술내 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 비교될 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 서열 정렬을 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다. 그러나, 본 명세서의 목적을 위해, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 Genentech, Inc. 에 의해 작성되었으며, 소스 코드는 하기의 사용자 문서화와 함께 제출되었다: 미국저작권 사무소, Washington D.C., 20559, 미국저작권 등록 번호 TXU510087로 등록됨. ALIGN-2 프로그램은 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코의 Genentech, Inc. 에서 공공연하게 이용가능하거나 소스 코드에서 컴파일링될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 포함한 UNIX 운영 체제에서 사용하도록 컴파일링되어야 한다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되며, 변하지 않는다.

[0199] 아미노산 서열 비교를 위해 ALIGN-2가 사용되는 상황에서, 주어진 아미노산 서열 B에 대한, 또는 이와의 또는 이에 대항하는, 주어진 아미노산 서열 A의 % 아미노산 서열 동일성(대안적으로, 주어진 아미노산 서열 B에 대한, 또는 이와의 또는 이에 대항하는 특정 % 아미노산 서열 동일성을 갖거나 포함하는 주어진 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있음)이 아래와 같이 계산된다:

[0200] 분획 X/Y 의 100배

[0201] 여기서 X는 해당 프로그램의 A 및 B 정렬에서 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2와 동일한 매치로 채점된 아미노산 잔기의 수이고, 여기서 Y는 B의 아미노산 잔기의 총수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우, B에 대한 A의 % 아미노산 서열 동일성은 A에 대한 B의 % 아미노산 서열 동일성과 동일하지 않을 것이다. 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 사용하여 직전 단락에 기재된 바와 같이 수득된다.

[0202] 용어 "약제학적 제형"은 그 안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적하도록 하는 형태이고 제형이 투여

될 수 있는 대상체에 허용할 수 없는 독성을 갖는 추가 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다.

[0203] "약제학적으로 허용가능한 담체"는 활성 성분 이외의, 대상체에게 비독성인 약제학적 제형의 성분을 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 완충제, 부형제, 안정화제 또는 보존제를 비제한적으로 포함한다.

[0204] 용어들 "프로그래밍된 사멸 리간드 1" 및 "PD-L1"은 본원에서 천연 서열 PD-L1 폴리펩타이드, 폴리펩타이드 변이체 및 천연 서열 폴리펩타이드 및 폴리펩타이드 변이체의 단편(본원에서 추가로 정의됨)을 지칭한다. 본 명세서에 기재된 PD-L1 폴리펩타이드는 다양한 공급원, 예컨대 인간 조직 유형 또는 다른 원천으로부터 단리되거나, 재조합 또는 합성 방법에 의해 제조된 것일 수 있다.

[0205] "PD-L1 폴리펩타이드 변이체" 또는 이의 변이체는 본 명세서에서 개시된 바와 같이 임의의 천연 서열 PD-L1 폴리펩타이드와 적어도 약 80% 아미노산 서열 동일성을 갖는 본 명세서에 정의된 PD-L1 폴리펩타이드, 일반적으로 활성 PD-L1 폴리펩타이드를 의미한다. 상기 PD-L1 폴리펩타이드 변이체는 예를 들어 하나 이상의 아미노산 잔기가 천연 아미노산 서열의 N-또는 C-말단에서 첨가되거나 결실된 PD-L1 폴리펩타이드를 포함한다. 통상적으로, PD-L1 폴리펩타이드 변이체는 본 명세서에서 개시된 바와 같이 천연 서열 PD-L1 폴리펩타이드 서열에 대하여 적어도 80% 아미노산 서열 동일성, 대안적으로 적어도 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 아미노산 서열 동일성을 가질 것이다. 통상적으로, PD-L1 변이체 폴리펩타이드는 적어도 약 10개 길이의 아미노산, 대안적으로 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289개 또는 그 초과 길이의 아미노산이다. 선택적으로, PD-L1 변이 폴리펩타이드는 천연 PD-L1 폴리펩타이드 서열과 비교하여 1개 이하의 보존적 아미노산 치환, 대안적으로 천연 PD-L1 폴리펩타이드 서열과 비교하여 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이하의 보존적 아미노산 치환을 가질 것이다.

[0206] "천연 서열 PD-L1 폴리펩타이드"는 자연으로부터 유래된 상응하는 PD-L1 폴리펩타이드와 동일한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0207] 용어 "PD-L1 축 결합 길항제"는 PD-L1 축 결합 파트너와 하나 이상의 그의 결합 파트너와의 상호작용을 억제하여 PD-1 신호전달 축 상의 신호전달로부터 유래된 T 세포 기능 이상을 제거하도록 하여, T 세포 기능이 회복 또는 향상된 분자를 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, PD-L1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제 및 PD-1 결합 길항제, 뿐만 아니라 PD-L1과 PD-1 사이의 상호작용을 방해하는 분자(예를 들어, PD-L2-Fc 융합)를 포함한다.

[0208] 용어 "PD-L1 결합 길항제"는 PD-L1과 하나 이상의 그의 결합 파트너, 예컨대 PD-1 또는 B7-1과의 상호작용으로 인한 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 방해하는 분자를 지칭한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 그의 결합 파트너에 대한 결합을 억제하는 분자이다. 구체적인 양태에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1과 PD-1 및/또는 B7-1의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체, 이의 항원-결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 올리고펩타이드, 및 PD-L1과 그의 결합 파트너, 예컨대 PD-1 또는 B7-1와의 상호작용으로 인한 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 방해하는 다른 분자를 포함한다. 일 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 기능 이상 T-세포가 기능 이상을 덜하도록(예를 들어, 항원 인식에 대한 효과기 반응을 증진), PD-L1을 통한 신호전달을 매개한 T 림프구 상에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 세포 표면 단백질을 통해 매개되는 음성 공통자극 신호를 감소시킨다. 일부 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 항-PD-L1 항체이다. 특정 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙(CAS 등록 번호: 1422185-06-5)이며, MPDL3280A로도 알려져 있으며, 본 명세서에 기재되어 있다. 또 다른 특정 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 본 명세서에 기재된 YW243.55.S70이다. 또 다른 특정 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 본 명세서에 기재된 MDX-1105이다. 또 다른 구체적인 양태에서, 항-PD-L1 항체는 본 명세서에 기재된 MEDI4736(더발루맙)이다. 또 다른 구체적인 양태에서, 항-PD-L1 항체는 본 명세서에 기재된 MSB0010718C(아벨루맙)이다.

[0209] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "PD-1 결합 길항제"는 PD-1과 하나 이상의 그의 결합 파트너, 예컨대 PD-L1 및/또는 PD-L2와의 상호작용으로부터 유래된 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 방해하는 분자이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 그의 결합 파트너에 대한 결합을 억제하는 분자이다. 구체적인 양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 PD-L1 및/또는 PD-L2에 대한 결합을 억제한다. 예를 들어, PD-1 결합 길항제는 항 PD-1 항체 및 이의 항원-결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 올리고펩타이드, 소분자 길항제, 폴리뉴클레오타이드 길항제 및 PD-1과 PD-L1 및/또는 PD-L2의 상호작용으로부터 유래된 신호 형질도입을 감소, 차단, 억제, 폐지 또는 방해하는 다른 분자를 포함한다. 일 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 기능 이상 T-세포가 기능

이상을 덜하도록, PD-1 또는 PD-L1을 통한 신호전달을 매개한 T 림프구 및 다른 세포 상에서 발현된 세포 표면 단백질에 의해 또는 세포 표면 단백질을 통해 매개되는 음성 신호를 감소시킨다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체이다. 구체적인 양태에서, PD-1 결합 길항제는 MDX-1106(니볼루맵)이다. 또 다른 구체적인 양태에서, PD-1 결합 길항제는 MK-3475(렘브롤리주맵)이다. 또 다른 구체적인 양태에서, PD-1 결합 길항제는 CT-011(피딜리주맵)이다. 또 다른 구체적인 양태에서, PD-1 결합 길항제는 MEDI-0680(AMP-514)이다. 또 다른 구체적인 양태에서, PD-1 결합 길항제는 PDR001이다. 또 다른 구체적인 양태에서, PD-1 결합 길항제는 REGN2810이다. 또 다른 구체적인 양태에서, PD-1 결합 길항제는 BGB-108이다. 또 다른 구체적인 양태에서, PD-1 결합 길항제는 AMP-224이다.

[0210] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 바와 같이 "폴리뉴클레오타이드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 폴리머를 지칭하며, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오타이드는 테옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 또는 염기 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 중합효소, 또는 합성 반응에 의해 폴리머에 편입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 메틸화된 뉴클레오타이드 및 그의 유사체와 같은 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 존재할 경우, 뉴클레오타이드 구조에 대한 변형은 폴리머의 어셈블리 전 또는 후에 부여될 수 있다. 뉴클레오타이드의 서열은 비-뉴클레오타이드 성분에 의해 차단될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 합성 후, 예를 들어 표지와 콘주게이션에 의해 추가로 변형될 수 있다. 다른 유형의 변형은 예를 들어 "캡(caps)", 유사체에 의한 하나 이상의 자연 발생 뉴클레오타이드의 치환, 유사 체간 뉴클레오타이드 간 변형, 예를 들어 하전되지 않은 연결기(예를 들어, 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포아미데이트, 카바메이트 등)를 갖는 변형 및 하전된 연결기(예를 들어, 포스포포티오에이트, 포스포로디티오에이트 등)를 갖는 변형, 펜던트 모이어티, 예컨대 예를 들어, 단백질(예를 들어, 뉴클레아제, 독소, 항체, 신호 펩타이드, ply-L-라이신, 등)을 갖음유하는 변형, 삽입제(예를 들어, 아크리딘, 소랄렌, 등)에 의한 변형, 킬레이터(예를 들어, 금속, 방사성 금속, 붕소, 산화 금속, 등)를 함유하는 변형, 알킬화제를 함유하는 변형, 변형된 연결기(예를 들어, 알파 아노머성 핵산, 등), 뿐만 아니라 폴리뉴클레오타이드(들)의 비변형된 형태를 포함한다. 또한, 당류에 통상적으로 존재하는 임의의 하이드록실 기는 예를 들어 포스포네이트 기, 포스포에이트 기로 대체되거나, 표준 보호기에 의해 보호되거나, 추가의 뉴클레오타이드에 대한 추가의 연결기를 제조하기 위해 활성화될 수 있거나, 고체 또는 반-고체 지지체에 접합될 수 있다. 5' 및 3' 말단 OH는 인산화되거나 아민 또는 탄소수 1 내지 20의 유기 캡핑 기 모이어티로 치환될 수 있다. 다른 하이드록실은 또한 표준 보호기로 유도될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 또한 예를 들어 2' -O-메틸-, 2' -O-알릴, 2' -플루오로- 또는 2' -아지도-리보오스, 탄소환형 당 유사체, α-아노머성 당, 에피머 당류 예컨대 아라비노오스, 자일로스 또는 릭소스, 파이라노스 당, 푸라노스 당, 세도헥톨로스, 비환형 유사체 및 무염기성 뉴클레오사이드 유사체 예컨대 메틸 리보사이드를 포함하여 당 업계에 일반적으로 공지된 유사한 형태의 리보오스 또는 테옥시리보오스 당류를 함유할 수 있다. 하나 이상의 포스포디에스테르 결합은 대안적인 연결기로 대체될 수 있다. 이들 대안적인 연결기는 포스포에이트가 P(O)S(“티오에이트”), P(S)S(“디티오에이트”), “(O)NR2(“아미데이트”), P(O)R, P(O)OR’, CO 또는 CH2(“포름아세탈”)(여기서, 각각의 R 또는 R'는 독립적으로 H이거나, 또는 임의로 에테르(-O-) 연결, 아릴, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐 또는 아랄딜을 함유하는 치환된 또는 비치환된 알킬(1-20C)임)로 대체되는 구현예를 비제한적으로 포함한다. 폴리뉴클레오타이드의 모든 연결이 동일할 필요는 없다. 상기 설명은 RNA 및 DNA를 포함하여 본원에 언급된 모든 폴리뉴클레오타이드에 적용된다.

[0211] 본 명세서에 사용된 바와 같이, “중합효소 연쇄 반응” 또는 "PCR"의 기술은 일반적으로 미량의 특정 핵산, RNA 및/또는 DNA 조각이 하기에 기재된 바와 같이 증폭되는 절차를 지칭한다: 미국특허 번호 제4,683,195호(1987. 7. 28 발행됨). 일반적으로, 올리고뉴클레오타이드 프라이머가 설계될 수 있도록 관심 영역의 단부로부터 또는 그 이후의 서열 정보를 이용가능할 필요가 있으며; 이들 프라이머는 증폭될 템플레이트의 반대 가닥과 순서가 동일하거나 유사할 것이다. 두 프라이머의 5' 말단 뉴클레오타이드는 증폭된 물질의 단부와 일치할 수 있다. PCR은 특이적 RNA 서열, 전체 게놈 DNA로부터의 특이적 DNA 서열, 및 전체 세포 RNA, 박테리오파이지 또는 플라스미드 서열로부터 전사된 cDNA를 증폭시키기 위해 사용될 수 있다. 일반적으로 하기를 참고한다: Mullis 등의 Cold Spring Harbor Symp.Quant.Biol., 51:263(1987); Erlich, ed., PCR Technology,(Stockton Press, NY, 1989). 본 명세서에서 사용된 바와 같이, PCR은 프라이머로서 공지된 핵산(DNA 또는 RNA)을 사용하는 것을 포함하는, 핵산 테스트 샘플을 증폭시키기 위한 핵산 중합효소 반응 방법의 예로 간주되지만, 유일한 예는 아니며, 특정 핵산 조각을 증폭 또는 생성하거나 특정 핵산에 상보적인 특정 핵산 조각을 증폭 또는 생성하기 위한 핵산 중합효소를 사용한다.

[0212] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 “역전사효소 중합효소 연쇄 반응” 또는 "RT-PCR"은 RNA 서열의 복제 및

증폭을 지칭한다. 이 방법에서, 역전사는 예를 들어 하기에 기재된 바와 같이 PCR에 커플링된다: 미국특허 번호 제5,322,770호(이것은 전체적으로 참고로 포함됨). RT-PCR에서, RNA 템플레이트는 효소의 역전사효소 활성으로 인해 cDNA로 전환된 다음, 동일하거나 상이한 효소의 중합 활성을 사용하여 증폭된다. 열 안정성 및 열 불안정성 역전사효소 및 중합효소 모두 사용될 수 있다. "역전사효소"(RT)는 역전사효소 활성을 나타내는 DNA 중합효소뿐만 아니라 레트로바이러스, 다른 바이러스로부터의 역전사효소를 포함할 수 있다.

[0213] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "역전사효소 정량적 중합효소 연쇄 반응" 또는 "RT-qPCR"은 증폭될 핵산이 먼저 cDNA로 역전사된 RNA이고, PCR 생성물의 양이 PCR 반응의 각각의 단계에서 측정되는, PCR 형태이다.

[0214] "정량적 실시간 중합효소 연쇄 반응" 또는 "qRT-PCR"은 PCR 생성물의 양이 PCR 반응의 각각의 단계에서 측정되는 PCR의 형태를 지칭한다. 이 기술은 하기를 포함하는 다양한 공보에 기재되어 있다: Cronin 등, Am. J. Pathol. 164(1): 35-42(2004); 및 Ma 등, Cancer Cell 5: 607-616(2004).

[0215] 용어 "멀티플렉스-PCR"은 단일 반응에서 2개 이상의 DNA 서열을 증폭시키기 위해 하나 이상의 프라이머 세트를 사용하여 단일 원천(예를 들어, 개체)으로부터 수득된 핵산 상에서 수행되는 단일 PCR 반응을 지칭한다.

[0216] 용어 "RNA-seq", 또한 소위 "전체의 전사체 샷건 서열분석(WTSS)"은 샘플의 RNA 함량에 대한 정보를 얻기 위해 cDNA를 서열분석 및/또는 정량화하기 위해 고-처리량 서열분석 기술을 사용하는 것을 지칭한다. RNA-seq를 설명하는 공보는 하기를 포함한다: Wang 등 "RNA-Seq: 전사체를 위한 혁신적인 도구" Nature Reviews Genetics 10(1):57-63(2009년 1월); Ryan 등 생명 공학 45(1):81-94(2008); 및 Maher 등 "암에서의 유전자 융합을 검출하기 위한 전사체 서열 분석". Nature 458(7234):97-101(2009년 1월).

[0217] 단수 또는 복수로 사용될 때 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 일반적으로 변형되지 않은 RNA 또는 DNA, 또는 변형된 RNA 또는 DNA일 수 있는 임의의 폴리리보뉴클레오타이드 또는 폴리데옥시리보뉴클레오타이드를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, 본 명세서에 정의된 바와 같이 폴리뉴클레오타이드는 단일-가닥 및 이중-가닥 DNA, 단일-가닥 및 이중-가닥 영역을 포함하는 DNA, 단일-가닥 및 이중-가닥 RNA, 및 단일-가닥 및 이중-가닥 영역을 포함하는 RNA, 단일-가닥 또는 더욱 전형적으로 이중-가닥이거나 단일-가닥 및 이중-가닥 영역을 포함할 수 있는 DNA 및 RNA를 포함하는 하이브리드 분자를 비제한적으로 포함한다. 또한, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 RNA 또는 DNA, 또는 RNA 및 DNA 둘 다를 포함하는 삼중-가닥 영역을 지칭한다. 이러한 영역의 가닥은 동일한 분자 또는 상이한 분자로부터 유래될 수 있다. 영역은 하나 이상의 분자 모두를 포함할 수 있지만, 더욱 전형적으로는 분자의 일부 영역만을 포함한다. 삼중-나선 영역의 분자 중 하나는 종종 올리고뉴클레오타이드이다. 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 구체적으로 cDNA를 포함한다. 상기 용어는 DNA(cDNA 포함) 및 하나 이상의 변형된 염기를 함유하는 RNA를 포함한다. 따라서, 안정성 또는 다른 이유로 변형된 백본을 갖는 DNA 또는 RNA는 본원에서 의도된 바와 같은 "폴리뉴클레오타이드"이다. 나아가, 이노신과 같은 특이한 염기 또는 삼중화 염기와 같은 변형된 염기를 포함하는 DNA 또는 RNA는 본 명세서에 정의된 바와 같이 용어 "폴리뉴클레오타이드"에 포함된다. 일반적으로, 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 모든 화학적, 효소적 및/또는 대사적으로 변형된 형태의 변형되지 않은 폴리뉴클레오타이드뿐만 아니라 단순하고 복잡한 세포를 포함하여 바이러스 및 세포의 DNA 및 RNA 특성의 화학적 형태를 포함한다.

[0218] "치료에 대한 반응", "치료에 대한 반응성" 또는 "치료로부터의 이득"은 (1) 둔화 및 완전한 체포를 포함하는, 질환 진행(예를 들어, 암 진행)의 어느 정도까지의 억제; (2) 종양 크기의 감소; (3) 인접한 주변 기관 및/또는 조직으로의 암 세포 침윤의 억제(즉, 감소, 둔화 또는 완전한 정지); (4) 전이의 억제(즉, 감소, 둔화 또는 완전한 정지); (5) 질환 또는 장애(예를 들어, 암)와 연관된 하나 이상의 증상의 어느 정도까지의 경감; (6) 전체 생존(OS HR <1) 및 무진행 생존(PFS HR <1)을 포함하여, 생존 기간의 증가 또는 연장; 및/또는 (9) 치료 후 주어진 시점에서 사망률 감소(예를 들어, PD-L1 억제 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 억제 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어 아테졸리주맙(MPDL3280A)) 또는 PD-1 억제 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-1 항체)를 포함하는 치료)를 비제한적으로 포함하여, 개체에게 이득을 나타내는 임의의 종점을 사용하여 평가될 수 있다.

[0219] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "무진행 생존" 또는 "PFS"는 치료동안 또는 치료 후에 치료되는 질환(예를 들어, 암, 예를 들어 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC), 또는 유방암(예를 들어, TNBC))이 진행되지 않거나 악화되지 않는 시간의 길이를 지칭한다. 무진행 생존은 개체가 완전한 반응 또는 부분적인 반응을 경험한 시간의 양뿐만 아니라 개체가 안정한 질환을 경험한 시간의 양을 포함할 수 있다.

[0220] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "전체 생존" 또는 "OS"는 특정 기간(예를 들어, 진단 또는 치료 시점으로부터 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 10년, 15년, 20년 또는 20년 이상) 후에 생존할 가능성이 있는 그룹의 대상체

의 백분율을 지칭한다.

- [0221] 본 명세서에 사용된 바와 같이, “완전한 반응” 또는 “CR”은 치료에 반응하여 암의 모든 징후가 사라지는 것을 지칭한다. 이것은 반드시 암이 완치되었음을 의미하지는 않는다.
- [0222] 본 명세서에 사용된 바와 같이, “부분적인 반응” 또는 “PR”은 치료에 대한 반응으로 하나 이상의 종양 또는 병변의 크기 또는 신체내 암 정도의 감소를 지칭한다.
- [0223] 본 명세서에 사용된 바와 같이, “위험 비율” 또는 “HR”은 이벤트 비율에 대한 통계적인 정의이다. 본 발명의 목적을 위해, 위험 비율은 임의의 특정 시점에서 대조군/군에서의 이벤트 확률로 나눈 실험(예를 들어, 치료) 그룹/군에서의 이벤트 확률(예를 들어, PFS 또는 OS)을 나타내는 것으로 정의된다. 값이 1인 HR은 중점(예를 들어, 사망)의 상대 위험이 “치료” 그룹과 “대조군” 그룹에서 동일하다는 것을 나타내며; 1보다 큰 값은 대조군에 비해 치료군에서 위험이 더 크다는 것을 나타내고; 1보다 작은 값은 치료군에 비해 대조군에서 위험이 더 크다는 것을 나타낸다. 무진행 생존 분석에서 “위험 비율”(즉, PFS HR)은 2개의 무진행 생존 곡선 사이의 차이를 요약한 것으로, 후속조치 기간에 걸쳐 대조군과 비교하여 치료시에 사망 위험의 감소를 나타낸다. 전체 생존 분석에서 “위험 비율”(즉, OS HR)은 2개의 전체 생존 곡선 사이의 차이를 요약한 것으로, 후속조치 기간에 걸쳐 대조군과 비교하여 치료시에 사망 위험의 감소를 나타낸다.
- [0224] “생존 연장”은 치료되지 않은 개체(즉, 약제로 치료되지 않은 개체)에 비해 또는 지정된 수준으로 바이오마커를 발현하지 않는 개체에 비해, 및/또는 승인된 항종양 제제로 치료된 개체에 비해, 치료된 개체에서 전체 생존 또는 무진행 생존을 증가시키는 것을 의미한다. 객관적인 반응은 완전한 반응(CR) 또는 부분적인 반응(PR)을 포함하여 측정가능한 반응을 지칭한다.
- [0225] “감소 또는 억제”는 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 그 초과와 전반적인 감소를 야기하는 능력을 의미한다. 감소 또는 억제는 치료되는 장애(예를 들어, 암, 예를 들어 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC) 또는 유방암(예를 들어, TNBC))의 증상, 전이의 존재 또는 크기, 또는 원발성 종양의 크기를 지칭할 수 있다.
- [0226] 본 명세서에 사용된 바와 같이, “기준 샘플”, “기준 세포”, “기준 조직”, “대조군 샘플”, “대조군 세포” 또는 “대조군 조직”은 비교하기 위해 사용된 샘플, 세포, 조직, 표준 또는 수준을 지칭한다. 일 구현예에서, 기준 샘플, 기준 세포, 기준 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 동일한 대상체 또는 개체로부터 획득된다. 또 다른 구현예에서, 기준 샘플은 대상체 또는 개체가 아닌 하나 이상의 개체로부터 획득된다. 상기 구현예 중 어느 하나에서, 기준 샘플, 기준 세포, 기준 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직이 획득되는 하나 이상의 개체는 암을 갖는다. 특정 구현예에서, 기준 샘플, 기준 세포, 기준 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직이 획득되는 하나 이상의 개체는 암을 가지며, 항암 요법(예를 들어, 하나 이상의 용량의 PD-L1 축 결합 길항제)으로 이전에 치료된 적이 있다. 다른 구현예에서, 기준 샘플, 기준 세포, 기준 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직이 획득되는 하나 이상의 개체는 암을 가지고, 치료되지 않은 것이다. 임의의 상기 구현예에서, 대상체/개체 및 상기 대상체 또는 개체가 아닌 하나 이상의 개체는 동일한 암을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 기준 샘플, 기준 세포, 기준 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 동일한 대상체 또는 개체의 신체의 건강한 및/또는 비-이환 부분(예를 들어, 조직 또는 세포)으로부터 획득된다. 예를 들어, 이환 세포 또는 조직에 인접한 건강한 및/또는 비-이환 세포 또는 조직(예를 들어, 종양에 인접한 세포 또는 조직). 또 다른 구현예에서, 기준 샘플은 동일한 대상체 또는 개체의 신체의 미처리 조직 및/또는 세포로부터 획득된다. 또 다른 구현예에서, 기준 샘플, 기준 세포, 기준 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 상기 대상체 또는 개체가 아닌, 개체의 신체(예를 들어, 조직 또는 세포)의 건강한 및/또는 비-이환 부분으로부터 획득된다. 또 다른 구현예에서, 기준 샘플, 기준 세포, 기준 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포 또는 대조군 조직은 상기 대상체 또는 개체가 아닌, 개체의 신체의 미처리 조직 및/또는 세포로부터 획득된다.
- [0227] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 “샘플”은, 예를 들어 물리적, 생화학적, 화학적 및/또는 생리적 특성에 기초한, 특성규명된 및/또는 확인된 세포 및/또는 다른 분자 독립체를 함유하는 대상체 및/또는 관심 개체로부터 획득 또는 유래된 조성물을 지칭한다. 예를 들어, 어구 “질한 샘플” 및 이의 변형은 특성규명된 세포 및/또는 분자 독립체를 함유할 것으로 기대되거나 알려진 관심 대상으로부터 획득된 임의의 샘플을 지칭한다. 샘플은 일차 또는 배양 세포 또는 세포주, 세포 상청액, 세포 용해물, 혈소판, 혈청, 혈장, 유리체 유체, 림프액, 활막 유체, 여포성 유체, 정액, 양수, 우유, 전혈, 혈액-유래된 세포, 소변, 뇌척수액, 타액, 가래, 눈물, 땀, 점액, 종양 용해물, 및 조직 배양 배지, 조직 추출물 예컨대 균질화된 조직, 종양 조직, 세포 추출물, 및 이들의 조합을 비제한적으로 포함한다.

- [0228] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "개체", "환자" 및 "대상체"는 상호교환적으로 사용되고, 치료가 필요한 임의의 단일 동물, 보다 바람직하게는 포유동물(예를 들어, 개, 고양이, 말, 토끼, 동물원 동물, 소, 돼지, 양 및 비인간 영장류와 같은 비인간 동물 포함)을 지칭한다. 특정 구현예에서, 개체, 환자 또는 대상체는 인간이다.
- [0229] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "치료" (및 이의 문법적 변형, 예컨대 "치료한다" 또는 "치료하는")는 치료되는 대상체의 자연스러운 과정을 변경하려는 시도에서 임상적 개입을 지칭하며, 예방을 위해 또는 임상 병리의 과정 동안 수행될 수 있다. 바람직한 치료 효과는 질환(예를 들어, 암, 예를 들어 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC) 또는 유방암(예를 들어, TNBC))의 발생 또는 재발 예방, 증상 완화, 질환의 임의의 직간접적 병리적 결과의 약화, 전이 예방, 질병 진행속도 감소, 질환 상태의 개선 또는 일시적 처방, 및 차도 또는 예후 개선을 비제한적으로 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 치료는 질환의 발달을 지연시키거나 질환(예를 들어, 암, 예를 들어 폐암(예를 들어, NSCLC), 방광암(예를 들어, UBC), 신장암(예를 들어, RCC) 또는 유방암(예를 들어, TNBC))의 진행을 늦추기 위해 사용된다. 일부 사례에서, 치료는 전체 생존(OS)을 (예를 들어, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상) 증가시킬 수 있다. 일부 사례에서, 치료는 OS를 예를 들어, 약 5% 내지 약 500%, 예를 들어, 약 10% 내지 약 450%, 예를 들어, 약 20% 내지 약 400%, 예를 들어, 약 25% 내지 약 350%, 예를 들어, 약 30% 내지 약 400%, 예를 들어, 약 35% 내지 약 350%, 예를 들어, 약 40% 내지 약 300%, 예를 들어, 약 45% 내지 약 250%, 예를 들어, 약 50% 내지 약 200%, 예를 들어, 약 55% 내지 약 150%, 예를 들어, 약 60% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 65% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 70% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 75% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 80% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 85% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 90% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 95% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 98% 내지 약 100% 증가시킬 수 있다. 일부 사례에서, 치료는 무진행 생존(PFS)을 (예를 들어, 약 20% 이상, 약 25% 이상, 약 30% 이상, 약 35% 이상, 약 40% 이상, 약 45% 이상, 약 50% 이상, 약 55% 이상, 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 96% 이상, 약 97% 이상, 약 98% 이상 또는 약 99% 이상) 증가시킬 수 있다. 일부 사례에서, 치료는 PFS를 예를 들어 약 5% 내지 약 500%, 예를 들어, 약 10% 내지 약 450%, 예를 들어, 약 20% 내지 약 400%, 예를 들어, 약 25% 내지 약 350%, 예를 들어, 약 30% 내지 약 400%, 예를 들어, 약 35% 내지 약 350%, 예를 들어, 약 40% 내지 약 300%, 예를 들어, 약 45% 내지 약 250%, 예를 들어, 약 50% 내지 약 200%, 예를 들어, 약 55% 내지 약 150%, 예를 들어, 약 60% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 65% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 70% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 75% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 80% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 85% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 90% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 95% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 98% 내지 약 100% 증가시킬 수 있다.
- [0230] "조직 샘플" 또는 "세포 샘플"은 대상체 또는 개체의 조직으로부터 획득된 유사한 세포의 집합을 의미한다. 조직 또는 세포 샘플의 원천은 신선한, 냉동된 및/또는 보존된 장기로부터의 고체 조직, 조직 샘플, 생검 및/또는 흡인물; 혈액 또는 혈장과 같은 임의의 혈액 구성성분; 뇌척수액, 양수, 복막 유체 또는 간질액과 같은 체액; 대상체의 임신 또는 발달에 있어서의 임의의 시간으로부터의 세포일 수 있다. 조직 샘플은 또한 일차 또는 배양 세포 또는 세포주일 수 있다. 선택적으로, 조직 또는 세포 샘플은 질환(예를 들어, 전립선 암, 예를 들어, CRPC, 예를 들어, mCRPC 또는 국소적으로 국한된, 수술불가능한 CRPC) 조직/장기로부터 획득된다. 조직 샘플은 보존제, 항응고제, 완충액, 정착액, 영양소, 항생제 등과 같이 자연적으로 조직과 자연적으로 상호호환되지 않은 화합물을 함유할 수 있다.
- [0231] 본원의 목적 상, 조직 샘플의 "섹션"은 조직 샘플의 단일 부분 또는 조각, 예를 들어 조직의 얇은 슬라이스 또는 조직 샘플로부터의 세포 절단물을 의미한다. 조직 샘플의 동일한 섹션이 형태적 및 분자 수준으로 분석되거나, 폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드 둘 다에 대해 분석될 수 있는 것으로 이해되는 한, 조직 샘플의 다중 섹션이 취해지고 분석될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0232] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "종양"은 악성이든 양성이든 모든 신생물성 세포 성장 및 증식, 및 모든 전-암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. 용어 "암", "암성", "세포 증식성 장애", "증식성 장애" 및 "종양"은 본 명세서에서 언급된 바와 같이 상호 배타적이지 않다.
- [0233] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체를 항원에 결합시키는데 관여하는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 지칭한다. 천연 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인(각각 VH 및 VL)은 일반적으로 유사한 구조를 가지며, 각각의 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 영역(FR) 및 3개의 초가변 영역(HVR)을 포함한다. (예를 들어, Kindt

등 Kuby Immunology, 6th ed., W.H.Freeman and Co., page 91 (2007) 참고) 항원-결합 특이성을 부여하기 위해 단일 VH 또는 VL 도메인이 충분할 수 있다. 게다가, 특정 항원에 결합하는 항체는 각각 상보적 VL 또는 VH 도메인의 라이브러리를 스크리닝하기 위해 항원에 결합하는 항체로부터 VH 또는 VL 도메인을 사용하여 단리될 수 있다. 예를 들어, Portolano 등, J. Immunol. 150:880-887(1993); Clarkson 등, Nature 352:624-628(1991)을 참고한다.

II. 진단 방법 및 검정

PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하는, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, 비-소세포 폐암 (NSCLC)), 방광암 (예를 들어, 요상 피 방광암 (UBC)), 신장암 (예를 들어, 신장 세포 암종 (RCC)), 또는 유방암 (예를 들어, 삼중-음성 유방암 (TNBC)))을 가지고 있는 개체를 확인하기 위한 방법 및 검정이 본 명세서에 제공된다. 본 명세서에 기재된 방법 및 검정은, 개체로부터의 샘플에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 모두 6개 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자(들)의 임의의 조합)의 면역-점수 발현 수준이 PD-L1 축 결합 길항제 요법, 예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 단일요법 또는 병용 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 요법의 치료적 효능을 예측하기 위해 사용될 수 있다는 발견을 기초로 한다.

암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법 및 검정; 암을 가지고 있는 개체가 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료에 반응할 것 같은지를 결정하는 방법; PD-L1 축 결합 길항제를 포함하는 치료에 대해 암을 가지고 있는 개체의 반응성을 예측하는 방법; 및 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 대한 암을 가지고 있는 개체의 반응을 모니터링하는 방법이 본 명세서에 추가로 제공된다. 본 명세서에 제공된 방법 중 임의의 것은 추가로, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, 아래 섹션 III에 기재됨)을 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

A. 1-유전자 면역-점수 및 2-유전자 면역-점수 조합

특정 사례에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 검정은 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 단일 유전자의 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 결정 단계는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 임의의 1개의 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

일부 사례에서, 결정 단계는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 및 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 추가 유전자로부터 선택된 임의의 1개의 유전자의 발현 수준, 예를 들어, 하기의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다: (i) PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 유전자 및 (ii) T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, CD8A, GZMA, GZMB, IFNG, EOMES, PRF1, PD-L1, PD-1, CXCL9, CD27, FOXP3, CTLA4, TIGIT, IDO1, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 및/또는 TAP2 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 또는 19), 상기 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 유전자와 상이하다.

일 양태에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 임의의 1개의 유전자의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 동일한 선택된 유전자의 면역-점수 발현 수준)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 유전자의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포

합하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 동일한 선택된 유전자의 면역-점수 발현 수준) 미만인 샘플에서 면역-점수 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 임의의 1개의 유전자의 발현 수준은 PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0241] 또 다른 양태에서, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법이 또한 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 임의의 1개의 유전자의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 동일한 선택된 유전자의 면역-점수 발현 수준)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 유전자의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 동일한 선택된 유전자의 면역-점수 발현 수준) 미만인 샘플에서 면역-점수 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 임의의 1개의 유전자의 발현 수준은 PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0242] 아래의 섹션 II.B (i-vi), II.C (i-vi), II.D (i-vi), 및 II.E (i-vi)에 기재된 예 및 구현예는 또한 구체적으로, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 임의의 1개의 유전자에 대한 1-유전자 면역-점수 발현 수준에 적용되는 것이 고려된다.

[0243] 특정 사례에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 검정은 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준으로부터 선택된 2개의 유전자를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 결정 단계는 표 1에 열거된 2-유전자 조합 중 임의의 것의 발현 수준을 결정하는 것을 포함할 수 있다.

[0244] 일부 사례에서, 결정 단계는 표 1에서 열거된 2개의 유전자와 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 추가 유전자의 발현 수준의 특별한 조합, 예를 들어, 하기의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다: (i) PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 2개의 유전자 (예를 들어, 표 1에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나) 및 (ii) T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, CD8A, GZMA, GZMB, IFNG, EOMES, PRF1, PD-L1, PD-1, CXCL9, CD27, FOXP3, CTLA4, TIGIT, IDO1, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 및/또는 TAP2 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 또는 18개), 상기 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 2개의 유전자와 상이하다.

표 1: 예시적인 2-유전자 면역-점수 조합

PD-L1 및 CXCL9
PD-L1 및 IFNG
PD-L1 및 GZMB
PD-L1 및 CD8A
PD-L1 및 PD-1
CXCL9 및 IFNG
CXCL9 및 GZMB
CXCL9 및 CD8A
CXCL9 및 PD-1
IFNG 및 GZMB
IFNG 및 CD8A
IFNG 및 PD-1
GZMB 및 CD8A
GZMB 및 PD-1
CD8A 및 PD-1

일 양태에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 표 1에서 열거된 2개의 유전자의 조합의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 표 1에서 열거된 2개의 유전자의 동일한 조합의 면역-점수 발현 수준) 초과인 샘플에서 표 1에서 열거된 2개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 표 1에서 열거된 2개의 유전자의 동일한 조합의 면역-점수 발현 수준) 미만인 샘플에서 표 1에서 열거된 2개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

또 다른 양태에서, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법이 또한 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 표 1에서 열거된 2개의 유전자의 조합의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 표 1에서 열거된 2개의 유전자의 동일한 조합의 면역-점수 발현 수준) 초과인 샘플에서 표 1에서 열거된 2개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 표 1에서 열거된 2개의 유전자의 동일한 조합의 면역-점수 발현 수준) 미만인 샘플에서 표 1에서 열거된 2개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

아래의 섹션 II.B (i-vi), II.C (i-vi), II.D (i-vi), 및 II.E (i-vi)에서 기재된 예 및 구현에는 또한 상기의 표 1에서 기재된 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 2개의 유전자의 임의의 조합에 대해 2-유전자 면역-점수 발현 수준에 적용되는 것이 구체적으로 고려된다.

B. 3-유전자 면역-점수 조합

특정 사례에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 검정은 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 3개의 유전자의 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 결정 단계는 표 2에서 열거된 3-유전자 조합 중 임의의 것의 발현 수준을 결정하는 것을 포함할 수 있다.

[0251] 일부 사례에서, 결정 단계는 표 2에서 열거된 3개의 유전자와 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 추가 유전자의 특별한 조합의 발현 수준을 결정하고, 예를 들어, 하기의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다: (i) PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 3개의 유전자 (예를 들어, 표 2에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나) 및 (ii) T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, CD8A, GZMA, GZMB, IFNG, EOMES, PRF1, PD-L1, PD-1, CXCL9, CD27, FOXP3, CTLA4, TIGIT, IDO1, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 및/또는 TAP2 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 또는 17 개), 상기 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 3개의 유전자와 상이하다.

표 2: 예시적인 3-유전자 면역-점수 조합

PD-L1; CXCL9; 및 IFNG
PD-L1; CXCL9; 및 GZMB
PD-L1; CXCL9; 및 CD8A
PD-L1; CXCL9; 및 PD-1
PD-L1; IFNG; 및 GZMB
PD-L1; IFNG; 및 CD8A
PD-L1; IFNG; 및 PD-1
PD-L1; GZMB; 및 CD8A
PD-L1; GZMB; 및 PD-1
PD-L1; CD8A; 및 PD-1
CXCL9; IFNG; 및 GZMB
CXCL9; IFNG; 및 CD8A
CXCL9; IFNG; 및 PD-1
CXCL9; GZMB; 및 CD8A
CXCL9; GZMB; 및 PD-1
CXCL9; CD8A; 및 PD-1
IFNG; GZMB; 및 CD8A
IFNG; GZMB; 및 PD-1
IFNG; CD8A; 및 PD-1
GZMB; CD8A; 및 PD-1

[0252]

[0253] 일 양태에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 표 2에서 열거된 3개의 유전자의 조합의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 동일한 표 2에서 열거된 3개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준) 초과인 샘플에서 표 2에서 열거된 3개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 동일한 표 2에서 열거된 3개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준) 미만인 샘플에서 표 2에서 열거된 3개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0254] 또 다른 양태에서, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법이 또한 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 표 2에서 열거된 3개의 유전자의 조합의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 동일한 표 2에서 열거된 3개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준) 초과인 샘플에서 표 2에서 열거된 3개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리

주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 동일한 표 2에서 열거된 3개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준) 미만인 샘플에서 표 2에서 열거된 3개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0255] 유전자 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 조합에 대한 아래에 기재된 예 및 구현에는 또한, 표 2에서 열거된 3-유전자 조합 중 임의의 하나에 적용될 수 있다.

[0256] (i) PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현

[0257] 특정 사례에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 검정은 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있다. PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 결정을 기초로 한 다양한 진단 방법이 아래에 추가로 기재되어 있다.

[0258] 일 양태에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준) 미만인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0259] 또 다른 양태에서, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 위한 요법을 선택하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준) 미만인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0260] 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 반응할 것 같은 지를 결정하는 방법이 본 명세서에 또한 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준)은, 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 반응할 것 같은 지를 나타낸다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수

발현 수준) 미만인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준은, 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 덜 반응할 것 같음을 나타낸다.

[0261] 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))를 가지고 있는 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료의 반응성을 예측하는 방법이 본 명세서에 또한 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직)에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준)는, 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 더 반응할 것 같음을 나타낸다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준) 미만인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준은, 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 덜 반응할 것 같음을 나타낸다.

[0262] 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))를 가지고 있는 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터의 이점을 나타낼 것이라는 가능성을 결정하는 방법이 본 명세서에 또한 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직)에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준)는, 상기 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터의 이점의 증가된 가능성을 가질 것임을 나타낸다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준) 미만인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준은, 상기 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터의 이점의 줄어든 가능성을 가질 것임을 나타낸다.

[0263] 이전의 방법 중 임의의 것에서, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체는 상기 방법 중 임의의 것에 따라 결정된 PD-L1, CXCL9, 및/또는 IFNG의 면역-점수 발현 수준을 기초로 하여 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))의 투여 전에 권고가 제공될 수 있다. 일부 사례에서, 본 방법은 추가로, 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))에 의한 치료에 반응할 것 같거나 그것으로부터 유익할 것이라는 권고를 제공하는 것을 포함한다. 일부 사례에서, 본 방법은 개체를 위한 선택된 요법이 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))에 의한 치료를 포함하는 권고를 제공하는 것을 포함한다.

[0264] 이전의 방법 중 임의의 것에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 사례에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 투여하는 것을 포함하되, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발

현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 초과이다 (예를 들어, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이다). PD-L1 축 결합 길항제는 당업계에서 알려지거나 본 명세서, 예를 들어, 아래의 섹션 III.F 에 기재된 임의의 PD-L1 축 결합 길항제일 수 있다. 예를 들어, 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제이다. 일부 사례에서, PD-L1 결합 길항제는 항체이다. 일부 사례에서, 본 항체는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: YW243.55.S70, MPDL3280A (아테졸리주맵), MDX-1105, MEDI4736 (더발루맵), 및 MSB0010718C (아벨루맵). 일부 사례에서, 본 항체는 하기를 포함한다: 하기를 포함하는 중쇄: 하기의 HVR-H1 서열: 서열번호: 9, 하기의 HVR-H2 서열: 서열번호: 10, 및 하기의 HVR-H3 서열: 서열번호: 11; 및 하기를 포함하는 경쇄: 하기의 HVR-L1 서열: 서열번호: 12, 하기의 HVR-L2 서열: 서열번호: 13, 및 하기의 HVR-L3 서열: 서열번호: 14. 일부 사례에서, 본 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: 서열번호: 15 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: 서열번호: 16.

[0265] 일부 사례에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 사례에서, 추가의 치료제는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0266] 대안적으로, 개체가 참조 면역-점수 발현 수준에 비해 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 줄어든 면역-점수 발현 수준을 갖는 것으로 결정된 사례에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 이외의 또는 그것에 추가된 항-암 요법의 유효량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 이외의, 또는 그것에 추가된 항-암 요법은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합을, 단독으로, 또는 하기에 추가하여 포함할 수 있다: PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 및/또는 본 명세서에 기재된 임의의 추가의 치료제.

[0267] (ii) PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 증가된 면역-점수 발현 수준

[0268] PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 참조 면역-점수 발현 수준을 초과하거나 그것보다 더 높은 값을 가지고 있는 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 상기 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 더 유익할 것 같음을 나타낼 수 있고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이다.

[0269] 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0270] 일부 사례에서, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 10번째 내지 약 최상위 90번째 백분위수, 약 최상위 20번째 내지 약 최상위 80번째 백분위수, 약 최상위 30번째 내지 약 최상위 70번째 백분위수, 약 최상위 40번째 내지 약 최상위 60번째 백분위수, 약 최상위 45번째 내지 약 최상위 55번째 백분위수, 약 최상위 48번째 내지 약 최상위 52번째 백분위수, 약 최상위 49.5번째 내지 약 최상위 50.5번째 백

분위수, 약 최상위 49.9번째 내지 약 최상위 50.1번째 백분위수, 또는 약 최상위 50번째 백분위수인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 모집단에서 약 10% 내지 약 90% 유병률, 약 15% 내지 약 85% 유병률, 약 20% 내지 약 80% 유병률, 약 25% 내지 약 75% 유병률, 약 30% 내지 약 70% 유병률, 약 35% 내지 약 65% 유병률, 약 40% 내지 약 60% 유병률, 약 45% 내지 약 55% 유병률, 약 48% 내지 약 52% 유병률, 약 49.5% 내지 약 50.5% 유병률, 약 49.9% 내지 약 50.1% 유병률, 또는 약 50% 유병률인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0271] 일부 사례에서, 참조 모집단의 약 최상위 80번째 백분위수 (즉, 20% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 일부 사례에서, 참조 모집단의 약 최상위 75번째 백분위수 (즉, 25% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 일부 사례에서, 참조 모집단의 약 최상위 50번째 백분위수 (즉, 50% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 일부 사례에서, 참조 모집단의 약 최상위 25번째 백분위수 (즉, 75% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 일부 사례에서, 참조 모집단의 약 최상위 20번째 백분위수 (즉, 80% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0272] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 면역-점수 발현 수준은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준과 비교시, 표준 기술-알려진 방법 예컨대 본 명세서에서 기재된 것에 의해 검출된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에서 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상의 전체적인 증가를 지칭한다. 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 면역-점수 발현 수준은 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 증가를 지칭하고, 상기 증가는 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 적어도 약 1.5x, 1.75x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 25x, 50x, 75x, 또는 100x이다. 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 면역-점수 발현 수준은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준과 비교시, 약 1.5-배, 약 1.75-배, 약 2-배, 약 2.25-배, 약 2.5-배, 약 2.75-배, 약 3.0-배, 또는 약 3.25-배 초과인 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 전체적인 증가를 지칭한다.

[0273] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 높은 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG에 대한 면역-점수 발현 수준은 사전-배정된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준과 비교시, 표준 기술-알려진 방법 예컨대 본 명세서에서 기재된 것에 의해 검출된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에서 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상의 전체적인 증가를 지칭한다. 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 높은 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG에 대한 면역-점수 발현 수준은 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 증가를 지칭하고, 상기 증가는 사전-배정된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 적어도 약 1.5x, 1.75x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 25x, 50x, 75x, 또는 100x이다. 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 높은 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG에 대한 면역-점수 발현 수준은 사전-배정된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준과 비교시, 약 1.5-배, 약 1.75-배, 약 2-배, 약 2.25-배, 약 2.5-배, 약 2.75-배, 약 3.0-배, 또는 약 3.25-배 초과인 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역

-점수 발현 수준의 전체적인 증가를 지칭한다.

[0274] (iii) PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 줄어든 면역-점수 발현 수준

[0275] PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 참조 면역-점수 발현 수준 미만이거나 더 낮은 값을 가지고 있는 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 상기 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 것 같음을 나타내고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이다.

[0276] 일부 사례에서, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 약 최하위 99번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이하), 약 최하위 95번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이하), 약 최하위 90번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이하), 약 최하위 85번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이하), 약 최하위 80번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이하), 약 최하위 75번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이하), 약 최하위 70번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이하), 약 최하위 65번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이하), 약 최하위 60번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이하), 약 최하위 55번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이하), 약 최하위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이하), 약 최하위 45번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이하), 약 최하위 40번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이하), 약 최하위 35번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이하), 약 최하위 30번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이하), 약 최하위 25번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이하), 약 최하위 20번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이하), 약 최하위 15번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이하), 약 최하위 10번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이하), 약 최하위 5번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이하), 또는 약 최하위 1번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이하)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0277] 일부 사례에서, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 약 최하위 10번째 내지 약 최하위 90번째 백분위수, 약 최하위 20번째 내지 ^{약 최하위} 80번째 백분위수, 약 최하위 30번째 내지 약 최하위 70번째 백분위수, 약 최하위 40번째 내지 약 최하위 60번째 백분위수, 약 최하위 45번째 내지 약 최하위 55번째 백분위수, 약 최하위 48번째 내지 약 최하위 52번째 백분위수, 약 최하위 49.5번째 내지 약 최하위 50.5번째 백분위수, 약 최하위 49.9번째 내지 약 최하위 50.1번째 백분위수, 또는 약 최하위 50번째 백분위수인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다. 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 모집단에서 약 10% 내지 약 90% 유병률, 약 15 내지 약 85% 유병률, 약 20% 내지 약 80% 유병률, 약 25% 내지 약 75% 유병률, 약 30% 내지 약 70% 유병률, 약 35% 내지 약 65% 유병률, 약 40% 내지 약 60% 유병률, 약 45% 내지 약 55% 유병률, 약 48% 내지 약 52% 유병률, 약 49.5% 내지 약 50.5% 유병률, 약 49.9% 내지 약 50.1% 유병률, 또는 약 50% 유병률인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0278] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 면역-점수 발현 수준은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준과 비교시, 표준 기술-알려진 방법 예컨대 본 명세서에서 기재된 것에 의해 검출된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에서 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 또는 그 초과 감소 지칭한다. 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 면역-점수 발현 수준은 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 감소를 지칭하고, 상기 감소는 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 적어도 약 1.5x, 1.75x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 25x, 50x, 75x, 또는 100x이다. 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 면역-점수 발현 수준은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준과 비교시, 약 1.5-배, 약 1.75-배, 약 2-배, 약 2.25-배, 약 2.5-배, 약 2.75-배, 약 3.0-배, 또는 약 3.25-배 초과인 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의

면역-점수 발현 수준의 감소를 지칭한다.

- [0279] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 면역-점수 발현 수준은 사전-배정된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준과 비교시, 표준 기술-알려진 방법 예컨대 본 명세서에서 기재된 것에 의해 검출된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에서 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 또는 그 초과와 전반적인 감소를 지칭한다. 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 면역-점수 발현 수준은 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 감소를 지칭하고, 상기 감소는 사전-배정된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 적어도 약 1.5x, 1.75x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 25x, 50x, 75x, 또는 100x이다. 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 면역-점수 발현 수준은 사전-배정된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준과 비교시, 약 1.5-배, 약 1.75-배, 약 2-배, 약 2.25-배, 약 2.5-배, 약 2.75-배, 약 3.0-배, 또는 약 3.25-배 초과인 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 전반적인 감소를 지칭한다.
- [0280] (iv) PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 참조 면역-점수 발현 수준
- [0281] 본 명세서에 기재된 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준을 기초로 할 수 있다. 일부 사례에서, 본 명세서에 기재된 참조 면역-점수 발현 수준은, 개체의 2 이상 (예를 들어, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 또는 5 이상 개의) 서브셋을 포함하는 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이다.
- [0282] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 되, 상기 참조 모집단은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함한다.
- [0283] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 되, 상기 참조 모집단은 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 단일요법 또는 병용 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 요법의 일부로서) PD-L1 축 결합 길항제의 하나 이상의 용량 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 또는 그 초과 용량) 이 투여된 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함한다.
- [0284] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 되, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법은 단일요법 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 단일PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 요법)에 의한 치료를 받은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함한다.
- [0285] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 되, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법은 병용 요법 (예를 들어, 병용 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 요법 및 추가의 치료제 (예를 들어, 항-암 요법 (예를 들어, 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합)))에 의한 치료를 받은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함한다.
- [0286] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 되, 상기 참조 모집단은 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료를 받은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않고 항-암 요법 (예를 들어, 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합))을 포함한다.
- [0287] 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항

체))으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 포함하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는다.

[0288] 일부 사례에서, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 (예를 들어, ORR, PFS, 또는 OS)과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기반으로 하는 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리시키고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다. 예를 들어, 일부 사례에서, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 (예를 들어, ORR, PFS, 또는 OS)과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이를 기초로 하여, 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 최적으로 분리하고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0289] 일부 사례에서, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 (예를 들어, ORR, PFS, 또는 OS)과 참조 면역-점수 발현 수준 미만의 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기반으로 하는 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리시키고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다. 예를 들어, 일부 사례에서, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 (예를 들어, ORR, PFS, 또는 OS)과 참조 면역-점수 발현 수준 미만의 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이를 기초로 하여, 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 최적으로 분리하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0290] 일부 사례에서, 최적의 분리 또는 상당한 분리는 개체의 제1 및 제2 서브셋에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 분석으로부터 결정된 위험 비율 (HR)을 기초로 할 수 있고, 상기 HR은 1 미만, 예를 들어, 약 0.95, 약 0.9, 약 0.8, 약 0.7, 약 0.6, 약 0.5, 약 0.4, 약 0.3, 약 0.2, 약 0.1 또는 그 미만의 HR이다. 예를 들어, 특정 사례에서, 최적의 분리 또는 상당한 분리는 개체의 제1 및 제2 서브셋에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 분석으로부터 결정된 위험 비율 (HR)을 기초로 할 수 있고, HR의 95% 신뢰 구간의 상한은 1 미만, 예를 들어, 약 0.95, 약 0.9, 약 0.8, 약 0.7, 약 0.6, 약 0.5, 약 0.4, 약 0.3, 약 0.2, 약 0.1 또는 그 미만의 HR의 95% 신뢰 구간의 상한이다.

[0291] 추가로, 또는 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준일 수 있고, 상기 참조 모집단은 암을 가지고 있지 않은 개체 (예를 들어, NSCLC, UBC, RCC, 또는 TNBC를 가지고 있지 않은 개체) 또는 암을 가지고 있지만 치료 미접촉인 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함한다.

[0292] (v) 징후

[0293] 본 명세서에서 기재된 방법은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))에 의한 치료에 대해 암을 가지고 있는 개체의 치료적 반응을 예측하는데 유용하다.

[0294] 일부 사례에서, 암은 폐암, 신장암, 방광암, 유방암, 결장직장암, 난소암, 췌장 암, 위 암종, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부 암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선 암종, 백혈병, 림프종, 골수종, 균상식육종, 머켈 세포 암, 또는 혈액성 악성종양일 수 있다.

[0295] 특정 사례에서, 암은 폐암일 수 있다. 예를 들어, 폐암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)일 수 있되, 이는 비제한적으로 국소적으로 진단된 또는 전이성 (예를 들어, IIIB기, IV기, 또는 재발성) NSCLC를 포함한다. 일부 사례에서, 폐암 (예를 들어, NSCLC)은 절제불가능/수술불가능한 폐암 (예를 들어, NSCLC)이다. 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 방법은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 폐암 (예를 들어, NSCLC)을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플(예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또

는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0296] 특정 사례에서, 암은 방광암일 수 있다. 예를 들어, 방광암은 비-근육 침습성 요상피 방광암, 근육-침습성 요상피 방광암, 또는 전이성 요상피 방광암을 비제한적으로 포함하는 요상피 방광암일 수 있다. 일부 사례에서, 요상피 방광암은 전이성 요상피 방광암이다. 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 방법은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 방광암 (예를 들어, UBC)을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플(예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0297] 특정 사례에서, 암은 신장암일 수 있다. 일부 사례에서, 신장암은 I기 RCC, II기 RCC, III기 RCC, IV기 RCC, 또는 재발성 RCC를 포함하는 신장 세포 암종 (RCC)일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 방법은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 신장암 (예를 들어, RCC)을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플(예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0298] 특정 사례에서, 암은 유방암일 수 있다. 예를 들어, 유방암은 TNBC, 에스트로겐 수용체-양성 유방암, 에스트로겐 수용체-양성/HER2-음성 유방암, HER2-음성 유방암, HER2-양성 유방암, 에스트로겐 수용체-음성 유방암, 프로게스테론 수용체-양성 유방암, 또는 프로게스테론 수용체-음성 유방암일 수 있다. 일부 사례에서, 유방암은 TNBC일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 방법은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 유방암 (예를 들어, TNBC)을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플(예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0299] 일부 사례에서, 암, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 암을 가지고 있는 개체는, 암의 치료를 이전에 받지 않았다 (치료 미접촉). 예를 들어, 일부 사례에서, 암을 가지고 있는 개체는 PD-L1 축 결합 길항제 요법 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 이전에 받지 않았다. 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준) 초과인 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 1차 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))를 가지고 있는 개체를 확인한다.

[0300] 일부 사례에서, 암을 가지고 있는 개체는 암에 대해 이전에 치료받았다. 일부 사례에서, 암을 가지고 있는 개체

는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법 (예를 들어, 항-암 요법 (예를 들어, 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합))를 포함하는 치료를 이전에 받지 않았다. 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준) 초과인 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 2차 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))를 가지고 있는 개체를 확인한다.

[0301] (vi) 치료 이점

[0302] PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))에 의한 치료의 수용으로부터 유익한 개체는 예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))의 발생 또는 재발의 지연 또는 예방, 증상의 완화, 암의 임의의 직접 또는 간접적 병리적 결과의 악화, 전이의 예방, 질환 진행의 속도 감소, 질환 상태의 개선 또는 일시적 처방, 또는 차도 또는 개선된 예후를 경험할 수 있다. 일부 사례에서, 본 명세서에 기재된 치료는 암의 발달을 지연시키거나 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))의 진행을 느리게 하기 위해 사용된다. 일부 사례에서, 이점은 전체 생존 (OS), 무진행 생존 (PFS), 완전한 반응 (CR), 부분적인 반응 (PR), 또는 이들의 조합의 증가일 수 있다.

[0303] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준) 초과인 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 상기 이점은, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하지 않는 치료에 비해 OS, PFS, CR, PR, 또는 이들의 조합의 증가이다.

[0304] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준) 초과인 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 상기 이점은, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하지 않는 치료에 비해 (예를 들어, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상까지) OS의 증가이다.

[0305] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준) 초과인 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 상기 이점은, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하지 않는 치료에 비해 (예를 들어, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상까지) PFS의 증가이다.

[0306] C. 4-유전자 면역-점수 조합

[0307] 특정 사례에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 검정은 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1으로부터 선택된 4개의 유전자의 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 결정 단계는 표 3에서 열거된 4개의 유전자의 조합 중 임의의 하나의 발현 수준을 결정하는 것을 포함할 수 있다.

[0308] 일부 사례에서, 결정 단계는 표 3에서 열거된 4개의 유전자와 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 추가 유전자의 특별한 조합의 발현 수준을 결정하고, 예를 들어, 하기의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다: (i) PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 4개의 유전자 (예를 들어, 표 3에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나) 및 (ii) T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, CD8A, GZMA, GZMB, IFNG, EOMES, PRF1, PD-L1, PD-1, CXCL9, CD27, FOXP3, CTLA4, TIGIT, IDO1, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 및/또는 TAP2 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 또는 16개), 상기 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 4개의 유전자와 상이하다.

표 3: 예시적인 4 개의 유전자 면역-점수 조합

PD-L1; CXCL9; IFNG; 및 GZMB
PD-L1; CXCL9; IFNG; 및 CD8A
PD-L1; CXCL9; IFNG; 및 PD-1
PD-L1; CXCL9; GZMB; 및 CD8A
PD-L1; CXCL9; GZMB; 및 PD-1
PD-L1; CXCL9; CD8A; 및 PD-1
PD-L1; IFNG; GZMB; 및 CD8A
PD-L1; IFNG; GZMB; 및 PD-1
PD-L1; IFNG; CD8A; 및 PD-1
PD-L1; GZMB; CD8A; 및 PD-1
CXCL9; IFNG; GZMB; 및 CD8A
CXCL9; IFNG; GZMB; 및 PD-1
CXCL9; IFNG; CD8A; 및 PD-1
CXCL9; GZMB; CD8A; 및 PD-1
IFNG; GZMB; CD8A; 및 PD-1

[0309]

[0310] PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 표 3에서 열거된 4개의 유전자의 조합 중 임의의 하나의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 표 3에서 열거된 4개의 유전자의 동일한 조합의 면역-점수 발현 수준) 초과인 샘플에서 표 3에서 열거된 4개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 표 3에서 열거된 4개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 표 3에서 열거된 4개의 유전자의 동일한 조합의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0311] 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법이 또한 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 표 3에서 열거된 4개의 유전자의 조합의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 표 3에서 열거된 4개의 유전자의 동일한 조합의 면역-점수 발현 수준) 초과인 샘플에서 표 3에서 열거된 4개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 표 3에서 열거된 4개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 표 3에서 열거된 4개의 유전자의 동일한 조합의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할

것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0312] 유전자 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 조합에 대해 아래에서 설명된 예 및 사례는 또한, 표 3에서 열거된 4-유전자 조합 중 임의의 것에 적용될 수 있다.

[0313] (i) PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현

[0314] 본 명세서에 제공된 방법 및 검정은 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있다. PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 결정을 기초로 하는 다양한 진단 방법이 아래에 추가로 기재되어 있다.

[0315] PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플(예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0316] 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법이 또한 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)에 비해 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0317] 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 반응할 것 같은 지를 결정하는 방법이 본 명세서에 또한 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플(예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)에 비해 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준은, 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 반응할 것 같은 지를 나타낸다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)은, 상기 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 반응할 것 같지 않음을 나타낸다.

[0318] PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵

(MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 대한 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))를 가지고 있는 개체의 반응성을 예측하는 방법이 본 명세서에 또한 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)에 비해 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준은, 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 더 반응할 것 같음을 나타낸다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)는, 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 대해 더 반응성이 있음을 나타낸다.

[0319] 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))를 가지고 있는 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터의 이점을 나타낼 것이라는 가능성을 결정하는 방법이 본 명세서에 또한 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)에 비해 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준은, 상기 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터의 이점의 증가된 가능성을 가질 것임을 나타낸다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)는, 상기 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터의 이점의 줄어드는 가능성을 가질 것임을 나타낸다.

[0320] 일부 사례에서, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체는 상기 방법 중 임의의 것에 따라 결정된 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준을 기초로 하여 PD-L1 결합 길항제의 투여 전의 권고가 제공될 수 있다. 일부 사례에서, 본 방법은 추가로, 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))에 의한 치료에 대해 반응하거나 그것으로부터 유익할 권고를 제공함을 포함한다. 일부 사례에서, 본 방법은 개체를 위한 선택된 요법이 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))에 의한 치료를 포함하는 권고를 제공하는 것을 포함한다.

[0321] 일부 사례에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 사례에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 투여하는 것을 포함하되, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준) 초과이다. PD-L1 축 결합 길항제는 당업계에서 알려지거나 본 명세서, 예를 들어, 아래의 섹션 III.F에 기재된 임의의 PD-L1 축 결합 길항제일 수 있다. 예를 들어, 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제이다. 일부 사례에서, PD-L1 결합 길항제는 항체이다. 일부 사례에서, 본 항체는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: YW243.55.S70, MPDL3280A (아테졸리주맵), MDX-1105, MEDI4736 (더발루맵), 및 MSB0010718C (아벨루맵). 일부 사례에서, 본 항체는 하기를 포함한다: 하기를 포함하는 중쇄: 하기의 HVR-H1 서열: 서열번호: 9, 하기의 HVR-H2 서열: 서열번호: 10, 및 하기의 HVR-H3 서열: 서열번호: 11; 및 하기를 포함하

는 경쇄: 하기의 HVR-L1 서열: 서열번호: 12, 하기의 HVR-L2 서열: 서열번호: 13, 및 하기의 HVR-L3 서열: 서열번호: 14. 일부 사례에서, 본 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: 서열번호: 15 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: 서열번호: 16.

[0322] 일부 사례에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 사례에서, 추가의 치료제는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0323] 대안적으로, 개체는 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)에 비해 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 줄어든 면역-점수 발현 수준을 갖는 것으로 결정된 사례에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 이외의 또는 그것에 추가된 항-암 요법을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 이외의, 또는 그것에 추가된 항-암 요법은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합을, 단독으로, 또는 하기에 추가하여 포함할 수 있다: PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 및/또는 본 명세서에 기재된 임의의 추가의 치료제.

[0324] (ii) PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 증가된 면역-점수 발현 수준

[0325] (예를 들어, 참조 모집단 또는 사전-배정된 점수에서) PD-L1, CXCL9, 및/또는 IFNG의 참조 면역-점수 발현 수준 초과이거나 더 높은 암을 가지고 있는 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 더 유익할 것 같음을 나타낼 수 있다.

[0326] 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0327] 일부 사례에서, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 10번째 내지 약 최상위 90번째 백분위수, 약 최상위 20번째 내지 약 최상위 80번째 백분위수, 약 최상위 30번째 내지 약 최상위 70번째 백분위수, 약 최상위 40번째 내지 약 최상위 60번째 백분위수, 약 최상위 45번째 내지 약 최상위 55번째 백분위수, 약 최상위 48번째 내지 약 최상위 52번째 백분위수, 약 최상위 49.5번째 내지 약 최상위 50.5번째 백분위수, 약 최상위 49.9번째 내지 약 최상위 50.1번째 백분위수, 또는 약 최상위 50번째 백분위수인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 모집단에서 약 10% 내지 약 90% 유병률, 약 15 내지 약 85% 유병률, 약 20% 내지 약 80% 유병률, 약 25% 내지 약 75% 유병률, 약 30% 내지 약 70% 유병률, 약 35% 내지 약 65% 유병률, 약 40% 내지 약 60% 유병률, 약 45% 내지 약 55% 유병률, 약 48% 내지 약 52% 유병률, 약 49.5% 내지 약 50.5% 유병률, 약

49.9% 내지 약 50.1% 유병률, 또는 약 50% 유병률인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0328] 일부 사례에서, 참조 모집단의 약 최상위 80번째 백분위수 (즉, 20% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 일부 사례에서, 참조 모집단의 약 최상위 75번째 백분위수 (즉, 25% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 일부 사례에서, 참조 모집단의 약 최상위 50번째 백분위수 (즉, 50% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 일부 사례에서, 참조 모집단의 약 최상위 25번째 백분위수 (예를 들어, 25% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 일부 사례에서, 참조 모집단의 약 최상위 20번째 백분위수 (즉, 80% 유병률 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0329] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 면역-점수 발현 수준은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준과 비교시, 표준 기술-알려진 방법 예컨대 본 명세서에서 기재된 것에 의해 검출된 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준에서 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상의 전체적인 증가를 지칭한다. 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 면역-점수 발현 수준은 샘플에서 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준이고, 상기 증가는 적어도 약 1.5x, 1.75x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 25x, 50x, 75x, 또는 100x 증가를 지칭한다. 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 면역-점수 발현 수준은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준과 비교시, 약 1.5-배, 약 1.75-배, 약 2-배, 약 2.25-배, 약 2.5-배, 약 2.75-배, 약 3.0-배, 또는 약 3.25-배 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 전체적인 증가를 지칭한다.

[0330] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 높은 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A에 대한 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 사전-배정된 면역-점수 발현 수준과 비교시, 표준 기술-알려진 방법 예컨대 본 명세서에서 기재된 것에 의해 검출된 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준에서 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상의 전체적인 증가를 지칭한다. 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 높은 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A에 대한 면역-점수 발현 수준은 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준의 증가를 지칭하고, 상기 증가는 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 사전-배정된 면역-점수 발현 수준의 적어도 약 1.5x, 1.75x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 25x, 50x, 75x, 또는 100x이다. 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 높은 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A에 대한 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 사전-배정된 면역-점수 발현 수준과 비교시, 약 1.5-배, 약 1.75-배, 약 2-배, 약 2.25-배, 약 2.5-배, 약 2.75-배, 약 3.0-배, 또는 약 3.25-배 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 전체적인 증가를 지칭한다.

[0331] (iii) PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 줄어든 면역-점수 발현 수준

[0332] (예를 들어, 참조 모집단 또는 사전-배정된 점수에서) PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 참조 면역-점수 발현 수준 미만이거나 더 낮은 값을 가지고 있는 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수

준은, 상기 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 것 같음을 나타내고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이다.

[0333] 일부 사례에서, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 약 최하위 99번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이하), 약 최하위 95번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이하), 약 최하위 90번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이하), 약 최하위 85번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이하), 약 최하위 80번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이하), 약 최하위 75번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이하), 약 최하위 70번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이하), 약 최하위 65번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이하), 약 최하위 60번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이하), 약 최하위 55번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이하), 약 최하위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이하), 약 최하위 45번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이하), 약 최하위 40번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이하), 약 최하위 35번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이하), 약 최하위 30번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이하), 약 최하위 25번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이하), 약 최하위 20번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이하), 약 최하위 15번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이하), 약 최하위 10번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이하), 약 최하위 5번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이하), 또는 약 최하위 1번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이하)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0334] 일부 사례에서, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 약 최하위 10번째 내지 약 최하위 90번째 백분위수, 약 최하위 20번째 내지 ^{약 최하위} 80번째 백분위수, 약 최하위 30번째 내지 약 최하위 70번째 백분위수, 약 최하위 40번째 내지 약 최하위 60번째 백분위수, 약 최하위 45번째 내지 약 최하위 55번째 백분위수, 약 최하위 48번째 내지 약 최하위 52번째 백분위수, 약 최하위 49.5번째 내지 약 최하위 50.5번째 백분위수, 약 최하위 49.9번째 내지 약 최하위 50.1번째 백분위수, 또는 약 최하위 50번째 백분위수인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다. 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 모집단에서 약 10% 내지 약 90% 유병률, 약 15 내지 약 85% 유병률, 약 20% 내지 약 80% 유병률, 약 25% 내지 약 75% 유병률, 약 30% 내지 약 70% 유병률, 약 35% 내지 약 65% 유병률, 약 40% 내지 약 60% 유병률, 약 45% 내지 약 55% 유병률, 약 48% 내지 약 52% 유병률, 약 49.5% 내지 약 50.5% 유병률, 약 49.9% 내지 약 50.1% 유병률, 또는 약 50% 유병률인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0335] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A에 대한 면역-점수 발현 수준은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준과 비교시, 표준 기술-알려진 방법 예컨대 본 명세서에서 기재된 것에 의해 검출된 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준에서 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 또는 그 초과 감소를 지칭한다. 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A에 대한 면역-점수 발현 수준은 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준의 감소를 지칭하고, 상기 감소는 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 적어도 약 1.5x, 1.75x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 25x, 50x, 75x, 또는 100x이다. 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A에 대한 면역-점수 발현 수준은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준과 비교시, 약 1.5-배, 약 1.75-배, 약 2-배, 약 2.25-배, 약 2.5-배, 약 2.75-배, 약 3.0-배, 또는 약 3.25-배 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 감소를 지칭한다.

[0336] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 사전-배정된 면역-점수 발현 수준과 비교시, 표준 기술-알려진 방법 예컨대 본 명세서에서 기재된 것에 의해 검

출된 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준에서 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 또는 그 초과와 전반적인 감소를 지칭한다. 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 면역-점수 발현 수준은 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준의 감소를 지칭하고, 상기 감소는 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 사전-배정된 면역-점수 발현 수준의 적어도 약 1.5x, 1.75x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 25x, 50x, 75x, 또는 100x 이다. 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 사전-배정된 면역-점수 발현 수준과 비교시, 약 1.5-배, 약 1.75-배, 약 2-배, 약 2.25-배, 약 2.5-배, 약 2.75-배, 약 3.0-배, 또는 약 3.25-배 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 전반적인 감소를 지칭한다.

[0337] (iv) PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 참조 면역-점수 발현 수준

[0338] 본 명세서에 기재된 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준을 기초로 할 수 있다. 일부 사례에서, 본 명세서에 기재된 참조 면역-점수 발현 수준은, 개체의 2 이상 (예를 들어, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 또는 5 이상 개의) 서브셋을 포함하는 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이다.

[0339] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이되, 상기 참조 모집단은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함한다.

[0340] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이되, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제의 하나 이상의 용량 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 또는 그 초과 용량)이 투여된 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 단일요법 또는 병용 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 요법의 일부로서) 이 투여된 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함한다.

[0341] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이되, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법은 단일요법 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 단일PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 요법)에 의한 치료를 받은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함한다.

[0342] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이되, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료를 받은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함하고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법은 병용 요법 (예를 들어, 병용 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 요법 및 추가의 치료제 (예를 들어, 항-암 요법 (예를 들어, 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합)))이다.

[0343] 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 포함하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는다.

[0344] 일부 사례에서, PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 (예를 들어, ORR, PFS, 또는 OS)과 참조 면역-점수 발현 수준 초과와 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기반으로 하는 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리시키고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다. 예를 들어, 일부 사례에서, PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대

한 개체의 반응성 (예를 들어, ORR, PFS, 또는 OS)과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이를 기초로 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 최적으로 분리하고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0345] 일부 사례에서, PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 (예를 들어, ORR, PFS, 또는 OS)과 참조 면역-점수 발현 수준 미만의 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성사이의 유의차를 기반으로 하는 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리시키고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다. 예를 들어, 일부 사례에서, PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 (예를 들어, ORR, PFS, 또는 OS)과 참조 면역-점수 발현 수준 미만의 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이를 기초로 하여, 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 최적으로 분리하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0346] 일부 사례에서, 최적의 분리 또는 상당한 분리는 개체의 제1 및 제2 서브셋에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 분석으로부터 결정된 위험 비율 (HR)을 기초로 할 수 있고, 상기 HR은 1 미만, 예를 들어, 약 0.95, 약 0.9, 약 0.8, 약 0.7, 약 0.6, 약 0.5, 약 0.4, 약 0.3, 약 0.2, 약 0.1 또는 그 미만의 HR이다. 예를 들어, 특정 사례에서, 최적의 분리 또는 상당한 분리는 개체의 제1 및 제2 서브셋에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 분석으로부터 결정된 위험 비율 (HR)을 기초로 할 수 있고, HR의 95% 신뢰 구간의 상한은 1 미만, 예를 들어, 약 0.95, 약 0.9, 약 0.8, 약 0.7, 약 0.6, 약 0.5, 약 0.4, 약 0.3, 약 0.2, 약 0.1 또는 그 미만의 HR의 95% 신뢰 구간의 상한이다.

[0347] 추가로, 또는 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준일 수 있고, 상기 참조 모집단은 암을 가지고 있지 않은 개체 (예를 들어, NSCLC, UBC, RCC, 또는 TNBC를 가지고 있지 않은 개체) 또는 암을 가지고 있지만 치료 미접촉인 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함한다.

[0348] (v) 징후

[0349] 본 명세서에서 기재된 방법은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))에 의한 치료에 대해 암을 가지고 있는 개체의 치료적 반응을 예측하는데 유용하다.

[0350] 일부 사례에서, 암은 폐암, 신장암, 방광암, 유방암, 결장직장암, 난소암, 췌장 암, 위 암종, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부 암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선 암종, 백혈병, 림프종, 골수종, 근상식육종, 머클 세포 암, 또는 혈액성 악성종양일 수 있다.

[0351] 특정 사례에서, 암은 폐암일 수 있다. 예를 들어, 폐암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)일 수 있되, 이는 비제한적으로 국소적으로 진전된 또는 전이성 (예를 들어, IIB기, IV기, 또는 재발성) NSCLC를 포함한다. 일부 사례에서, 폐암 (예를 들어, NSCLC)은 절제불가능/수술불가능한 폐암 (예를 들어, NSCLC)이다. 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 방법은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 폐암 (예를 들어, NSCLC)을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플(예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0352] 특정 사례에서, 암은 방광암일 수 있다. 예를 들어, 방광암은 비-근육 침습성 요상피 방광암, 근육-침습성 요상피 방광암, 또는 전이성 요상피 방광암을 비제한적으로 포함하는 요상피 방광암일 수 있다. 일부 사례에서, 요상피 방광암은 전이성 요상피 방광암이다. 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 방법은 PD-L1 축 결합 길항제 (예

를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 방광암 (예를 들어, UBC)을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플(예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0353] 특정 사례에서, 암은 신장암일 수 있다. 일부 사례에서, 신장암은 I기 RCC, II기 RCC, III기 RCC, IV기 RCC, 또는 재발성 RCC를 포함하는 신장 세포 암종 (RCC)일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 방법은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 신장암 (예를 들어, RCC)을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플(예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0354] 특정 사례에서, 암은 유방암일 수 있다. 예를 들어, 유방암은 TNBC, 에스트로겐 수용체-양성 유방암, 에스트로겐 수용체-양성/HER2-음성 유방암, HER2-음성 유방암, HER2-양성 유방암, 에스트로겐 수용체-음성 유방암, 프로게스테론 수용체-양성 유방암, 또는 프로게스테론 수용체-음성 유방암일 수 있다. 일부 사례에서, 유방암은 TNBC일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 방법은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 유방암 (예를 들어, TNBC)을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플(예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0355] 일부 사례에서, 암, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 암을 가지고 있는 개체는, 암의 치료를 이전에 받지 않았다 (치료 미접촉). 예를 들어, 일부 사례에서, 암을 가지고 있는 개체는 PD-L1 축 결합 길항제 요법 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 이전에 받지 않았다. 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준) 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 1차 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))를 가지고 있는 개체를 확인한다.

[0356] 일부 사례에서, 암을 가지고 있는 개체는 암에 대해 이전에 치료받았다. 일부 사례에서, 암을 가지고 있는 개체는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법 (예를 들어, 항-암 요법 (예를 들어, 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합))를 포함하는 치료를 이전에 받지 않았다. 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준) 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 2차 치료로부터 유익할 수 있는

사람으로서 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))를 가지고 있는 개체를 확인한다.

[0357] (vi) 치료 이점

[0358] PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))에 의한 치료의 수용으로부터 유의한 개체는 예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))의 발생 또는 재발의 지연 또는 예방, 증상의 완화, 암의 임의의 직접 또는 간접적 병리적 결과의 악화, 전이의 예방, 질환 진행의 속도 감소, 질환 상태의 개선 또는 일시적 처방, 또는 차도 또는 개선된 예후를 경험할 수 있다. 일부 사례에서, 본 명세서에 기재된 치료는 암의 발달을 지연시키거나 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))의 진행을 느리게 하기 위해 사용된다. 일부 사례에서, 이점은 전체 생존 (OS), 무진행 생존 (PFS), 완전한 반응 (CR), 부분적인 반응 (PR), 또는 이들의 조합의 증가일 수 있다.

[0359] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준) 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유의할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 상기 이점은, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하지 않는 치료에 비해 OS, PFS, CR, PR, 또는 이들의 조합의 증가이다.

[0360] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준) 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유의할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 상기 이점은, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하지 않는 치료에 비해 (예를 들어, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상까지) OS의 증가이다.

[0361] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준) 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유의할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 상기 이점은, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하지 않는 치료에 비해 (예를 들어, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상까지) PFS의 증가이다.

[0362] D. 5-유전자 면역-점수 조합

[0363] 특정 사례에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 검정은 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 5개의 유전자의 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 결정 단계는 표 4에서 열거된 5개의 유전자의 조합 중 임의의 하나의 발현 수준을 결정하는 것을 포함할 수 있다.

[0364] 일부 사례에서, 결정 단계는 표 4에서 열거된 5개의 유전자와 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 추가 유전자의 특별한 조합의 발현 수준, 예를 들어, 하기의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다: (i) PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 5개의 유전자 (예를 들어, 표 4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나) 및 (ii) T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, CD8A, GZMA, GZMB, IFNG, EOMES, PRF1, PD-L1, PD-1, CXCL9, CD27, FOXP3, CTLA4, TIGIT, IDO1, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 및/또는 TAP2 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8,

적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 또는 15), 상기 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 5개의 유전자와 상이하다.

표 4: 예시적인 5 개의 유전자 면역-점수 조합

PD-L1; CXCL9; IFNG; GZMB; 및 CD8A
PD-L1; CXCL9; IFNG; GZMB; 및 PD-1
PD-L1; CXCL9; IFNG; CD8A; 및 PD-1
PD-L1; CXCL9; GZMB; CD8A; 및 PD-1
PD-L1; IFNG; GZMB; CD8A; 및 PD-1
CXCL9; IFNG; GZMB; CD8A; 및 PD-1

[0365]

[0366]

PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 표 4에서 열거된 5개의 유전자의 조합의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 표 4에서 열거된 5개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 표 4에서 열거된 5개의 유전자의 동일한 조합의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 표 4에서 열거된 5개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 표 4에서 열거된 5개의 유전자의 동일한 조합의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0367]

암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법이 또한 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 표 4에서 열거된 5개의 유전자의 조합의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 표 4에서 열거된 5개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 표 4에서 열거된 5개의 유전자의 동일한 조합의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 표 4에서 열거된 5개의 유전자의 조합의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 표 4에서 열거된 5개의 유전자의 동일한 조합의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0368]

유전자 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 조합에 대해 아래에서 설명된 예 및 사례는 또한, 표 4에서 열거된 5-유전자 조합 중 임의의 하나에 적용될 수 있다.

[0369]

(i) PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현

[0370]

본 명세서에 제공된 방법 및 검정은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있다. PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 결정을 기초로 하는 다양한 진단 방법은 아래에 추가로 기재된다.

[0371]

PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙

(MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0372] 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법이 또한 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준)에 비해 샘플에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0373] 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 반응할 것 같은 지를 결정하는 방법이 본 명세서에 추가로 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준)에 대한 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준은, 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 반응할 것 같은 지를 나타낸다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준)는, 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 반응할 것 같은 양을 나타낸다.

[0374] PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 대한, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 반응성을 예측하는 방법이 본 명세서에 또한 제공되고 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준)에 대한 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준은, 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어,

항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 더 반응할 것 같음을 나타낸다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준)는, 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료에 대해 더 반응성이 있음을 나타낸다.

[0375] 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터의 이점을 나타낼 것이라는 가능성을 결정하는 방법이 본 명세서에 또한 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준)에 대한 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은, 상기 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터의 이점의 증가된 가능성을 가질 것임을 나타낸다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준)는, 상기 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터의 이점의 줄어든 가능성을 가질 것임을 나타낸다.

[0376] 일부 사례에서, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체는 상기 방법 중 임의의 것에 따라 결정된 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준을 기초로 하여 PD-L1 결합 길항제의 투여 전의 권고가 제공될 수 있다 일부 사례에서, 본 방법은 추가로, 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))에 의한 치료에 대해 반응하거나 그것으로부터 유의할 권고를 제공할 수 포함한다. 일부 사례에서, 본 방법은 개체를 위한 선택된 요법이 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))에 의한 치료를 포함하는 권고를 제공하는 것을 포함한다.

[0377] 일부 사례에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 개체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 사례에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 투여하는 것을 포함하되, 상기 개체로부터의 샘플에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과이다. PD-L1 축 결합 길항제는 당업계에서 알려지거나 본 명세서, 예를 들어, 아래의 섹션 III.F 에 기재된 임의의 PD-L1 축 결합 길항제일 수 있다. 예를 들어, 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제는 PD-L1 결합 길항제이다. 일부 사례에서, PD-L1 결합 길항제는 항체이다. 일부 사례에서, 본 항체는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: YW243.55.S70, MPDL3280A (아테졸리주맙), MDX-1105, MEDI4736 (더발루맙), 및 MSB0010718C (아벨루맙). 일부 사례에서, 본 항체는 하기를 포함한다: 하기를 포함하는 중쇄: 하기의 HVR-H1 서열: 서열번호: 9, 하기의 HVR-H2 서열: 서열번호: 10, 및 하기의 HVR-H3 서열: 서열번호: 11; 및 하기를 포함하는 경쇄: 하기의 HVR-L1 서열: 서열번호: 12, 하기의 HVR-L2 서열: 서열번호: 13, 및 하기의 HVR-L3 서열: 서열번호: 14. 일부 사례에서, 본 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: 서열번호: 15 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: 서열번호: 16.

[0378] 일부 사례에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 유효량의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 사례에서, 추가의 치료제는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관

신생제, 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0379] 대안적으로, 개체가 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준)에 대한 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 줄어든 면역-점수 발현 수준을 갖는 것으로 결정된 사례에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 이외의 또는 그것에 추가된 항-암 요법을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 이외의, 또는 그것에 추가된 항-암 요법은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합을, 단독으로, 또는 하기에 추가하여 포함할 수 있다: PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 및/또는 본 명세서에 기재된 임의의 추가의 치료제.

[0380] (ii) PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 증가된 면역-점수 발현 수준

[0381] (예를 들어, 참조 모집단 또는 사전-배정된 점수에서) PD-L1, CXCL9, 및/또는 IFNG의 참조 면역-점수 발현 수준 초과이거나 더 높은 암을 가지고 있는 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 더 유익할 것 같음을 나타낼 수 있다.

[0382] 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0383] 일부 사례에서, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 10번째 내지 약 최상위 90번째 백분위수, 약 최상위 20번째 내지 약 최상위 80번째 백분위수, 약 최상위 30번째 내지 약 최상위 70번째 백분위수, 약 최상위 40번째 내지 약 최상위 60번째 백분위수, 약 최상위 45번째 내지 약 최상위 55번째 백분위수, 약 최상위 48번째 내지 약 최상위 52번째 백분위수, 약 최상위 49.5번째 내지 약 최상위 50.5번째 백분위수, 약 최상위 49.9번째 내지 약 최상위 50.1번째 백분위수, 또는 약 최상위 50번째 백분위수인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 모집단에서 약 10% 내지 약 90% 유병률, 약 15% 내지 약 85% 유병률, 약 20% 내지 약 80% 유병률, 약 25% 내지 약 75% 유병률, 약 30% 내지 약 70% 유병률, 약 35% 내지 약 65% 유병률, 약 40% 내지 약 60% 유병률, 약 45% 내지 약 55% 유병률, 약 48% 내지 약 52% 유병률, 약 49.5% 내지 약 50.5% 유병률, 약 49.9% 내지 약 50.1% 유병률, 또는 약 50% 유병률인 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0384] 일부 사례에서, 참조 모집단의 약 최상위 80번째 백분위수 (즉, 20% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1,

IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 일부 사례에서, 참조 모집단의 약 최상위 75번째 백분위수 (즉, 25% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 일부 사례에서, 참조 모집단의 약 최상위 50번째 백분위수 (즉, 50% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 일부 사례에서, 참조 모집단의 약 최상위 25번째 백분위수 (예를 들어, 25% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 일부 사례에서, 참조 모집단의 약 최상위 20번째 백분위수 (즉, 80% 유병률 수준 이상)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

[0385] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 면역-점수 발현 수준은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준과 비교시, 표준 기술-알려진 방법 예컨대 본 명세서에서 기재된 것에 의해 검출된 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상의 전체적인 증가를 지칭한다. 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 면역-점수 발현 수준은 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 증가를 지칭하고, 상기 증가는 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 적어도 약 1.5x, 1.75x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 25x, 50x, 75x, 또는 100x이다. 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 면역-점수 발현 수준은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준과 비교시, 약 1.5-배, 약 1.75-배, 약 2-배, 약 2.25-배, 약 2.5-배, 약 2.75-배, 약 3.0-배, 또는 약 3.25-배 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 전체적인 증가를 지칭한다.

[0386] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 높은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1에 대한 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 사전-배정된 면역-점수 발현 수준과 비교시, 표준 기술-알려진 방법 예컨대 본 명세서에서 기재된 것에 의해 검출된 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준에서 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상의 전체적인 증가를 지칭한다. 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 높은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1에 대한 면역-점수 발현 수준은 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 증가를 지칭하고, 상기 증가는 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 사전-배정된 면역-점수 발현 수준의 적어도 약 1.5x, 1.75x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 25x, 50x, 75x, 또는 100x이다. 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 높은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1에 대한 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 사전-배정된 면역-점수 발현 수준과 비교시, 약 1.5-배, 약 1.75-배, 약 2-배, 약 2.25-배, 약 2.5-배, 약 2.75-배, 약 3.0-배, 또는 약 3.25-배 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 전체적인 증가를 지칭한다.

[0387] (iii) PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 줄어든 면역-점수 발현 수준

[0388] (예를 들어, 참조 모집단 또는 사전-배정된 점수에서) PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 참조 면역-점수 발현 수준 미만이거나 더 낮은 값을 가지고 있는 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은, 상기 개체가 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 것 같음을 나타내고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이다.

[0389] 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최하위 99번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이하), 약 최하위 95번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이하), 약 최하위 90번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이하), 약 최하위 85번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이하), 약 최하위 80번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이하), 약 최하위 75번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이하), 약 최하위 70번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이하), 약 최하위 65번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이하), 약 최하위 60번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이하), 약 최하위 55번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이하), 약 최하위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이하), 약 최하위 45번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이하), 약 최하위 40번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이하), 약 최하위 35번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이하), 약 최하위 30번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이하), 약 최하위 25번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이하), 약 최하위 20번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이하), 약 최하위 15번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이하), 약 최하위 10번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이하), 약 최하위 5번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이하), 또는 약 최하위 1번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이하)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0390] 일부 사례에서, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최하위 10번째 내지 약 최하위 90번째 백분위수, 약 최하위 20번째 내지 약 최하위 80번째 백분위수, 약 최하위 30번째 내지 약 최하위 70번째 백분위수, 약 최하위 40번째 내지 약 최하위 60번째 백분위수, 약 최하위 45번째 내지 약 최하위 55번째 백분위수, 약 최하위 48번째 내지 약 최하위 52번째 백분위수, 약 최하위 49.5번째 내지 약 최하위 50.5번째 백분위수, 약 최하위 49.9번째 내지 약 최하위 50.1번째 백분위수, 또는 약 최하위 50번째 백분위수인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다. 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 모집단에서 약 10% 내지 약 90% 유병률, 약 15% 내지 약 85% 유병률, 약 20% 내지 약 80% 유병률, 약 25% 내지 약 75% 유병률, 약 30% 내지 약 70% 유병률, 약 35% 내지 약 65% 유병률, 약 40% 내지 약 60% 유병률, 약 45% 내지 약 55% 유병률, 약 48% 내지 약 52% 유병률, 약 49.5% 내지 약 50.5% 유병률, 약 49.9% 내지 약 50.1% 유병률, 또는 약 50% 유병률인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0391] 일부 사례에서, 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1에 대한 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준과 비교시, 표준 기술-알려진 방법 예컨대 본 명세서에서 기재된 것에 의해 검출된 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준에서 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 또는 그 초과를 감소를 지칭한다. 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1에 대한 면역-점수 발현 수준은 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 감소를 지칭하고, 상기 감소는 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 적어도 약 1.5x, 1.75x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 25x, 50x, 75x, 또는 100x이다. 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1에 대한 면역-점수 발현 수준은 참조 샘플, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준과 비교시 약 1.5-배, 약 1.75-배, 약 2-배, 약 2.25-배, 약 2.5-배, 약 2.75-배, 약 3.0-배, 또는 약 3.25-배 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 감소를 지칭한다.

[0392] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 사전-배정된 면역-점수 발현 수준과 비교시, 표준 기술-알려진 방법 예컨대 본 명세서에서 기재된 것에 의해 검출된 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준에서 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 또는 그 초과를 전반적인 감소를 지칭한다. 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 면역-점수 발현 수준은 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-

점수 발현 수준의 감소를 지칭하고, 상기 감소는 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 사전-배정된 면역-점수 발현 수준의 적어도 약 1.5x, 1.75x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 7x, 8x, 9x, 10x, 25x, 50x, 75x, 또는 100x 이다. 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준보다 더 낮은 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 사전-배정된 면역-점수 발현 수준과 비교시 약 1.5-배, 약 1.75-배, 약 2-배, 약 2.25-배, 약 2.5-배, 약 2.75-배, 약 3.0-배, 또는 약 3.25-배 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 전반적인 감소를 지칭한다.

[0393] (iv) PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및/또는 PD-1의 참조 면역-점수 발현 수준

[0394] 본 명세서에 기재된 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준을 기초로 할 수 있다. 일부 사례에서, 본 명세서에 기재된 참조 면역-점수 발현 수준은, 개체의 2 이상 (예를 들어, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 또는 5 이상 개의) 서브셋을 포함하는 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준.

[0395] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 참조 모집단은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함한다.

[0396] 일부 사례에서, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 참조 면역-점수 발현 수준 이고, 상기 참조 모집단은 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 단일요법 또는 병용 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 요법)의 일부로서) PD-L1 축 결합 길항제의 하나 이상의 용량 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 또는 그 초과 용량)이 투여된 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함한다.

[0397] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법은 단일요법 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 단일 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 요법)에 의한 치료를 받은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함한다.

[0398] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료를 받은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함하고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법은 병용 요법 (예를 들어, 병용 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 요법 및 추가의 치료제 (예를 들어, 항-암 요법 (예를 들어, 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합)))이다.

[0399] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 참조 모집단은 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료를 받은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않고 항-암 요법 (예를 들어, 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합)))을 포함한다.

[0400] 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 포함하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법은 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는다.

[0401] 일부 사례에서, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 요법

에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 (예를 들어, ORR, PFS, 또는 OS)과 참조 면역-점수 발현 수준 초과와 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기초로 하여 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리하고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다. 예를 들어, 일부 사례에서, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 (예를 들어, ORR, PFS, 또는 OS)과 참조 면역-점수 발현 수준 초과와 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이를 기초로 하여 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 최적으로 분리하고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0402] 일부 사례에서, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 (예를 들어, ORR, PFS, 또는 OS)과 참조 면역-점수 발현 수준 미만의 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기초로 하여 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 상당히 분리하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다. 예를 들어, 일부 사례에서, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 (예를 들어, ORR, PFS, 또는 OS)과 참조 면역-점수 발현 수준 미만의 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이를 기초로 하여 개체의 각각의 제1 및 제2 서브셋을 최적으로 분리하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0403] 일부 사례에서, 최적의 분리 또는 상당한 분리는 개체의 제1 및 제2 서브셋에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 분석으로부터 결정된 위험 비율 (HR)을 기초로 할 수 있고, 상기 HR은 1 미만, 예를 들어, 약 0.95, 약 0.9, 약 0.8, 약 0.7, 약 0.6, 약 0.5, 약 0.4, 약 0.3, 약 0.2, 약 0.1 또는 그 미만의 HR이다. 예를 들어, 특정 사례에서, 최적의 분리 또는 상당한 분리는 개체의 제1 및 제2 서브셋에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 분석으로부터 결정된 위험 비율 (HR)을 기초로 할 수 있고, HR의 95% 신뢰 구간의 상한은 1 미만, 예를 들어, 약 0.95, 약 0.9, 약 0.8, 약 0.7, 약 0.6, 약 0.5, 약 0.4, 약 0.3, 약 0.2, 약 0.1 또는 그 미만의 HR의 95% 신뢰 구간의 상한이다.

[0404] 추가로, 또는 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준은 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준일 수 있고, 상기 참조 모집단은 암을 가지고 있지 않은 개체 (예를 들어, NSCLC, UBC, RCC, 또는 TNBC를 가지고 있지 않은 개체) 또는 암을 가지고 있지만 치료 미접촉인 개체의 적어도 하나의 서브셋을 포함한다.

[0405] (v) 징후

[0406] 본 명세서에서 기재된 방법은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))에 의한 치료에 대해 암을 가지고 있는 개체의 치료적 반응을 예측하는데 유용하다.

[0407] 일부 사례에서, 암은 폐암, 신장암, 방광암, 유방암, 결장직장암, 난소암, 췌장 암, 위 암종, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부 암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선 암종, 백혈병, 림프종, 골수종, 균상식육종, 머켈 세포 암, 또는 혈액성 악성종양일 수 있다.

[0408] 특정 사례에서, 암은 폐암일 수 있다. 예를 들어, 폐암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)일 수 있되, 이는 비제한적으로 국소적으로 진단된 또는 전이성 (예를 들어, IIIB기, IV기, 또는 재발성) NSCLC를 포함한다. 일부 사례에서, 폐암 (예를 들어, NSCLC)은 절제불가능/수술불가능한 폐암 (예를 들어, NSCLC)이다. 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 방법은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 폐암 (예를 들어, NSCLC)을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.

- [0409] 특정 사례에서, 암은 방광암일 수 있다. 예를 들어, 방광암은 비-근육 침습성 요상피 방광암, 근육-침습성 요상피 방광암, 또는 전이성 요상피 방광암을 비제한적으로 포함하는 요상피 방광암일 수 있다. 일부 사례에서, 요상피 방광암은 전이성 요상피 방광암이다. 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 방법은 방광암 (예를 들어, UBC)을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 사용될 수 있고 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.
- [0410] 특정 사례에서, 암은 신장암일 수 있다. 일부 사례에서, 신장암은 I기 RCC, II기 RCC, III기 RCC, IV기 RCC, 또는 재발성 RCC를 포함하는 신장 세포 암종 (RCC)일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 방법은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 신장암 (예를 들어, RCC)을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.
- [0411] 특정 사례에서, 암은 유방암일 수 있다. 예를 들어, 유방암은 TNBC, 에스트로겐 수용체-양성 유방암, 에스트로겐 수용체-양성/HER2-음성 유방암, HER2-음성 유방암, HER2-양성 유방암, 에스트로겐 수용체-음성 유방암, 프로게스테론 수용체-양성 유방암, 또는 프로게스테론 수용체-음성 유방암일 수 있다. 일부 사례에서, 유방암은 TNBC일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서 기재된 방법은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 유방암 (예를 들어, TNBC)을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 상기 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다.
- [0412] 일부 사례에서, 암, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 암을 가지고 있는 개체는, 암의 치료를 이전에 받지 않았다 (치료 미접촉). 예를 들어, 일부 사례에서, 암을 가지고 있는 개체는 PD-L1 축 결합 길항제 요법 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 이전에 받지 않았다. 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 1차 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))를 가지고 있는 개체를 확인한다.
- [0413] 일부 사례에서, 암을 가지고 있는 개체는 암에 대해 이전에 치료받았다. 일부 사례에서, 암을 가지고 있는 개체는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법 (예를 들어, 항-암 요법 (예를 들어, 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합))를 포함하는 치료를 이전에 받지 않았다. 예를 들어, 일부 사례에서, 참

조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 2차 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))를 가지고 있는 개체를 확인한다.

[0414] (vi) 치료 이점

[0415] PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))에 의한 치료의 수용으로부터 유익한 개체는 예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))의 발생 또는 재발의 지연 또는 예방, 증상의 완화, 암의 임의의 직접 또는 간접적 병리적 결과의 악화, 전이의 예방, 질환 진행의 속도 감소, 질환 상태의 개선 또는 일시적 처방, 또는 차도 또는 개선된 예후를 경험할 수 있다. 일부 사례에서, 본 명세서에 기재된 치료는 암의 발달을 지연시키거나 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))의 진행을 느리게 하기 위해 사용된다. 일부 사례에서, 이점은 전체 생존 (OS), 무진행 생존 (PFS), 완전한 반응 (CR), 부분적인 반응 (PR), 또는 이들의 조합의 증가일 수 있다.

[0416] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 상기 이점은, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하지 않는 치료에 비해 OS, PFS, CR, PR, 또는 이들의 조합의 증가이다.

[0417] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 상기 이점은, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하지 않는 치료에 비해 (예를 들어, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상까지) OS의 증가이다.

[0418] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하고, 상기 이점은, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하지 않는 치료에 비해 (예를 들어, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상까지) PFS의 증가이다.

[0419] E. 6-유전자 면역-점수 조합

[0420] 특정 사례에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 검정은 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 모두 6개의 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0421] 일부 사례에서, 결정 단계는 모두 6개의 유전자 및 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 추가 유전자의 발현 수준, 예를 들어, 하기의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다: (i) PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1

중 모두 6개 및 (ii) T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, CD8A, GZMA, GZMB, IFNG, EOMES, PRF1, PD-L1, PD-1, CXCL9, CD27, FOXP3, CTLA4, TIGIT, IDO1, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 및/또는 TAP2 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 또는 14), 상기 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1와 상이하다.

[0422] PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 확인하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플 (예를 들어, 종양 조직 샘플)에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 모두 6개의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, wherein 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 모두 6개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 모두 6개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0423] 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 위해 요법을 선택하는 방법이 또한 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 것을 포함하고, 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 모두 6개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인한다. 대안적으로, 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 샘플에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 모두 6개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준)은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 덜 유익할 것 같은 사람으로서 개체를 확인한다.

[0424] 아래의 섹션 II.B (i-vi), II.C (i-vi), II.D (i-vi), 및 II.E (i-vi)에서 기재된 예 및 구현에는 또한 구체적으로 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 모두 6개의 면역-점수 발현 수준에 적용되는 것이 고려된다.

[0425] F. 발현 수준의 결정

[0426] (i) 검출 방법

[0427] 본 명세서에 기재된 유전자(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두)의 면역-점수 발현 수준은 핵산 발현 수준, 바람직하게는 mRNA 발현 수준에 기초할 수 있다. 본 명세서에 기재된 유전자의 존재 및/또는 발현 수준/양은 DNA, mRNA, cDNA, 단백질, 단백질 단편 및/또는 유전자 복제 수를 비제한적으로 포함하는, 당업계에서 알려진 임의의 적합한 기준에 기초하여 정성적 및/또는 정량적으로 결정될 수 있다.

[0428] 일부 사례에서, 본 명세서에 기재된 유전자(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2

개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두)의 핵산 발현 수준은 중합효소 연쇄 반응(PCR)-기반 검정, 예를 들어 정량적 PCR, 실시간 PCR, 정량적 실시간 PCR(qRT-PCR), 역전사효소 PCR(RT-PCR) 및 역전사효소 정량적 PCR(RT-qPCR)에 의해 측정될 수 있다. 정량적 PCR 검정을 수행하기 위한 플랫폼은 플루이 다임(Fluidigm)(예를 들어, BIOMARK™ HD 시스템)을 포함한다. 다른 증폭-기반 방법은, 예를 들어, 전사체-매개 된 증폭(TMA), 가닥 변위 증폭(SDA), 핵산 서열 기반 증폭(NASBA), 및 신호 증폭 방법, 예컨대 bDNA를 포함한다.

[0429] 일부 사례에서, 본 명세서에 기재된 유전자(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두)의 핵산 발현 수준은 또한 서열-기반 기술, 예컨대 예를 들어, RNA-seq, 유전자 발현의 연속 분석(SAGE), 고-처리량 서열분석 기술(예를 들어, 대규모 병렬 서열분석) 및 Sequenom MassARRAY® 기술에 의해 측정될 수 있다. 핵산 발현 수준(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두의 발현 수준) 또한 예를 들어 나노스트링(NanoString) nCounter 및 고-적용범위 발현 프로파일링(HiCEP)에 의해 측정될 수 있다. 유전자 및 유전자 산물의 상태를 평가하기 위한 추가의 프로토콜은, 예를 들어 Ausubel 등, eds., 1995, Current Protocols In Molecular Biology, Units 2(노드 블랏팅), 4(서던 블랏팅), 15(면역블랏팅) 및 18(PCR 분석)에서 발견된다.

[0430] 본 명세서에 기재된 유전자(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두)의 핵산 수준을 검출하기 위한 다른 방법은 마이크로어레이 기술에 의해 조직 또는 세포 샘플에서 mRNA, 예컨대 표적 mRNA를 검사 또는 검출하는 프로토콜을 포함한다. 핵산 마이크로어레이를 사용하여, 시험 및 대조군 조직 샘플로부터의 시험 및 대조군 mRNA 샘플이 역전사되고 라벨링되어, cDNA 프로브를 생성한다. 이어서, 프로브는 고정 지지체 상에 고정된 다수의 핵산으로 혼성화된다. 어레이는 어레이의 각각의 구성원의 서열 및 위치가 알려지도록 구성된다. 특정 어레이 구성원에 의한 라벨링된 프로브의 혼성화는 프로브가 유래된 샘플이 그 유전자를 발현한다는 것을 나타낸다.

[0431] 프라이머 및 프로브는 예를 들어 방사성 동위 원소, 형광 화합물, 생물발광 화합물, 화학발광 화합물, 금속 킬레이터 또는 효소와 같은 검출가능한 마커로 라벨링될 수 있다. 이러한 프로브 및 프라이머는 발현된 유전자, 예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두의 존재를 검출하는데 사용될 수 있다. 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, 많은 상이한 프라이머 및 프로브가 본원에 제공된 서열(또는 게놈 DNA의 경우, 이들의 인접한 서열)에 기초하여 제조될 수 있고, 본 명세서에 기재된 유전자의 존재 및/또는 발현 수준을 증폭, 클로닝 및/또는 결정하는데 효과적으로 사용될 수 있다.

[0432] 본 명세서에 기재된 유전자(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두)의 핵산 발현 수준을 검출하기 위한 다른 방법은 전기영동, 노던 및 서던 블랏 분석, 원위치 혼성화(예를 들어, 단일 또는 멀티플렉스 핵산 원위치 혼성화), RNase 보호 분석, 및 마이크로어레이(예를 들어, Illumina BEADARRAY™ 기술; 유전자 발현(BADGE)의 검출을 위한 비드 어레이)를 포함한다.

[0433] 일부 사례에서, 본 명세서에 기재된 유전자(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두)의 면역-점수 발현 수준은 RNA-seq, PCR, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR, 멀티플렉스 RT-qPCR, 나노스트링® nCOUNTER® 유전자 발현 검정, 마이크로어레이

이 분석, 유전자 발현(SAGE)의 연속 분석, 노던 블랏 분석, MassARRAY, ISH, 및 전체의 게놈 서열분석, 또는 이들의 조합을 비제한적으로 포함하는 수많은 방법론에 의해 분석될 수 있다.

[0434] 추가의 사례에서, 본 명세서에 기재된 유전자(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두)의 면역-점수 발현 수준은 RNA-seq, RT-qPCR, qPCR, 멀티플렉스 qPCR, 멀티플렉스 RT-qPCR, 마이크로어레이 분석, SAGE, MassARRAY 기술, FACS, 웨스턴 블랏, ELISA, 면역침강, 면역조직화학, 면역형광, 방사선면역검정, 닛 블랏팅, 면역검출 방법, HPLC, 표면 플라즈몬 공명, 광학 분광법, 질량 분광분석법, HPLC, 및 ISH, 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 방법을 사용하여 샘플내에서 검출될 수 있다.

[0435] 일부 사례에서, 본 명세서에 기재된 유전자(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두)의 면역-점수 발현 수준은 RT-qPCR을 사용하여 검출된다. 예를 들어, 일부 사례에서, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개 모두의 유전자의 면역-점수 발현 수준은 RT-qPCR을 사용한 mRNA 발현 수준(들)에 기초하여 검출된다. 일부 사례에서, 표 1에 열거된 2개의 유전자 조합 중 임의의 하나의 mRNA 발현 수준에 기초한 면역-점수 발현 수준은 RT-qPCR을 사용하여 검출된다. 일부 사례에서, 표 2에 열거된 3개의 유전자(예를 들어, PD-L1, IFNG 및 CXCL9) 조합 중 임의의 하나의 mRNA 발현 수준에 기초한 면역-점수 발현 수준은 RT-qPCR을 사용하여 검출된다. 일부 사례에서, 표 3에 열거된 4개의 유전자(예를 들어, PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A) 조합 중 임의의 하나의 mRNA 발현 수준에 기초한 면역-점수 발현 수준은 RT-qPCR을 사용하여 검출된다. 일부 사례에서, 표 3에 열거된 5개의 유전자(예를 들어, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1) 중 임의의 하나의 mRNA 발현 수준에 기초한 면역-점수 발현 수준은 RT-qPCR을 사용하여 검출된다. 일부 사례에서, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB 및 CD8A의 6개 모두의 mRNA 발현 수준에 기초한 면역-점수 발현 수준은 RT-qPCR을 사용하여 검출된다.

[0436] 일부 사례에서, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두에 대한 면역-점수 발현 수준은 RNA-seq를 사용하여 검출된다. 예를 들어, 일부 사례에서, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB 또는 CD8A 중 하나의 조합 중 임의의 하나의 mRNA 발현 수준에 기초한 면역-점수 발현 수준은 RNA-seq를 사용하여 검출된다. 일부 사례에서, 표 1에 열거된 2개의 유전자의 임의의 조합의 mRNA 발현 수준에 기초한 면역-점수 발현 수준은 RNA-seq를 사용하여 검출된다. 일부 사례에서, 표 2에 열거된 3개의 유전자(예를 들어, PD-L1, IFNG 및 CXCL9) 조합 중 임의의 하나의 mRNA 발현 수준에 기초한 면역-점수 발현 수준은 RNA-seq를 사용하여 검출된다. 일부 사례에서, 표 3에 열거된 4개의 유전자(예를 들어, PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A) 조합 중 임의의 하나의 mRNA 발현 수준에 기초한 면역-점수 발현 수준은 RNA-seq를 사용하여 검출된다. 일부 사례에서, 표 4에 열거된 5개의 유전자(예를 들어, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1) 중 임의의 하나의 mRNA 발현 수준에 기초한 면역-점수 발현 수준은 RNA-seq를 사용하여 검출된다. 일부 사례에서, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 6개 모두의 mRNA 발현 수준에 기초한 면역-점수 발현 수준은 RNA-seq를 사용하여 검출된다.

[0437] (ii) RT-qPCR

[0438] 일부 사례에서, 본 명세서에 기재된 유전자 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두)의 핵산 발현 수준은 역전사 정량적 중합효소 연쇄 반응(RT-qPCR)을 사용하여 검출될 수 있다. RT-qPCR의 기술은 증폭될 핵산이 먼저 cDNA로 역전사된 RNA이고 PCR 생성물의 양이 PCR 반응의 각각의 단계에서 측정되는 PCR의 형태이다. RNA가 PCR을 위한 템플레이트로서 기능할 수 없기 때문에, PCR에 의한 유전자 발현 프로파일링의 첫 단계는 RNA 템플레이트를 cDNA로 역전사시킨 후, PCR 반응에서 그의 증폭이다. 예를 들어, 역전사효소는 아빌로(avilo) 골수모세포종 바이러스 역전사효소 (AMY-RT) 또는 몰로니 췌장 백혈병 바이러스 역전사효소(MMLV-RT)를 포함할 수 있다. 역전사 단계는 전형적으로

환경 및 발현 프로파일링의 목적에 따라 특정 프라이머, 랜덤 육량체 또는 올리고-dT 프라이머를 사용하여 프라이밍된다. 예를 들어, 추출된 RNA는 제조사의 지침에 따라 GENEAMP™ RNA PCR 키트(미국 캘리포니아 주 Perkin Elmer)를 사용하여 역전사될 수 있다. 이어서, 유도된 cDNA는 후속 PCR 반응에서 템플레이트로서 사용될 수 있다.

[0439] PCR 기술의 변형은 정량적 실시간 PCR(qRT-PCR)이며, 이중-라벨링된 형광(fluorogenic) 프로브(즉, TAQMAN® 프로브)를 통한 PCR 생성물 축적을 측정한다. 정량적 실시간 증합효소 연쇄 반응 기술은 PCR 생성물의 양이 PCR 반응의 각각의 단계에서 측정되는 PCR의 형태를 지칭한다. 이 기술은 하기를 포함한 다양한 공보에 기재되어 있다: Cronin 등, Am. J. Pathol. 164(1): 35-42(2004); 및 Ma 등, Cancer Cell 5: 607-616(2004). 실시간 PCR은 각각의 표적 서열에 대한 내부 경쟁자가 정규화에 사용되는 정량적 경쟁 PCR 및/또는 샘플 내에 함유된 정규화 유전자 또는 PCR에 대한 하우스키핑 유전자를 사용한 정량적 비교 PCR과 양립할 수 있다. 자세한 내용은 예를 들어 Held 등, Genome Research 6: 986-994(1996)을 참고한다.

[0440] mRNA 단리, 정제, 프라이머 연장 및 증폭을 포함하여, RNA 원천으로서 고정된, 파라핀-포매된 조직을 사용하여 유전자 발현을 프로파일링하기 위한 대표적인 프로토콜의 단계는 다양한 공개된 저널 논문에 제공되어 있다(예를 들어, Godfrey 등, Malec. 진단 2:84-91(2000); Specht 등, Am. J. Pathol. 158:419-29(2001)). 간략하게, 대표적인 공정은 파라핀-포매된 종양 조직 샘플의 섹션(예를 들어, 10 마이크로그램 섹션)을 절단하는 것으로 시작된다. 그런 다음 RNA가 추출되고 단백질과 DNA가 제거된다. RNA 농도의 분석 후, 필요한 경우 RNA 회복 및/또는 증폭 단계가 포함될 수 있으며, RNA는 유전자 특이적 프로모터를 사용하여 역전사되고, 이어서 PCR이 수행된다.

[0441] 증폭 기반 방법(예를 들어, RT-qPCR)에 의해 결정된 핵산 발현 수준은 사이클 역치 값(Ct)으로 표현될 수 있다. 이 값으로부터, 각각의 유전자에 대한 정규화된 발현 수준은 예를 들어 하기와 같이 델타 Ct(ΔCt) 방법을 사용하여 결정될 수 있다: $Ct(\text{대조군/참조 유전자}) - Ct(\text{관심 유전자/타겟 유전자}) = \Delta Ct(\text{관심 유전자/타겟 유전자})$. 당해 분야의 숙련가는 수득된 ΔCt 값이 음의 ΔCt 값 또는 양의 ΔCt 값일 수 있음을 이해할 것이다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, 더 높은 ΔCt 값은 대조군 유전자에 비해 관심 유전자의 더 높은 발현 수준을 나타낸다. 반대로, 낮은 ΔCt 값은 대조군 유전자에 비해 관심 유전자의 낮은 발현 수준을 나타낸다. 복수의 유전자의 발현 수준이 결정된 경우, 예를 들어 ΔCt 값으로 표현된 각각의 유전자에 대한 발현 수준은 복수의 유전자의 응집 또는 복합체 발현 수준(예를 들어, 면역-점수 발현 수준)을 나타내는 단일 값을 결정하는데 사용될 수 있다. 면역-점수 발현 수준은 각각의 표적 유전자/관심 유전자에 대해 결정된 ΔCt 값의 평균 또는 중앙값일 수 있다. 따라서, 일부 사례에서, 본 명세서에 기재된 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두에 대해 결정된 ΔCt 값의 평균 또는 중앙값일 수 있다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, 평균 ΔCt 또는 중앙값 ΔCt 값이 높을수록 대조군 유전자(또는 복수의 대조군 유전자)에 비해 복수의 표적 유전자의 응집 발현 수준이 더 높음을 나타낸다. 평균 ΔCt 또는 중앙값 ΔCt 값이 낮을수록 대조군 유전자(또는 복수의 대조군 유전자)에 비해 복수의 표적 유전자의 응집 발현 수준이 더 낮음을 나타낸다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 면역-점수 발현 수준은 본 명세서에 추가로 정의된 바와 같은 기준 면역-점수 발현 수준과 차례로 비교될 수 있다.

[0442] 하나의 특정 사례에서, 본 명세서에 기재된 핵산 발현 수준은 하기를 포함하는 방법을 사용하여 결정될 수 있다:

[0443] (a) 개체로부터 샘플을 수득하거나 제공하는 단계로서, 상기 샘플은 종양 조직 샘플(예를 들어, 파라핀-포매된, 포르말린-고정된 NSCLC, UBC, RCC 또는 TNBC 종양 조직 샘플)을 포함하는, 단계;

[0444] (b) 상기 샘플로부터 mRNA를 분리하는 단계;

[0445] (c) mRNA의 cDNA로의 역전사(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두)를 수행하는 단계;

[0446] (d) PCR을 사용하여 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된

유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두에 대한) cDNA를 증폭시키는 단계; 및

[0447] (e) (예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두에 대한) 핵산 발현 수준을 정량화하는 단계.

[0448] 하나 이상의 유전자(예를 들어 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, CXCL9, 또는 PD-1로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 유전자)는 사용된 프라이머 또는 프로브에 따라 단일 검정에서 검출될 수 있다. 또한, 하나 이상의 튜브(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 이상의 튜브)에 걸쳐 검정이 수행될 수 있다.

[0449] 일부 사례에서, 본 방법은 (f) 상기 샘플내 유전자(들)(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두)의 핵산 발현 수준을 하나 이상의 기준 유전자(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 이상의 기준 유전자, 예를 들어 하우스키핑 유전자(예를 들어, TMEM55B))의 발현 수준으로 정규화하는 단계를 추가로 포함한다. 예를 들어, RT-qPCR은 본 명세서에 기재된 유전자(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두)의 면역-점수 발현 수준을 분석하여, 분석된 유전자의 정규화된 평균 dCT 값을 반영하는 면역-점수 발현 수준을 생성하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 방법에 의해 생성된 예상적인 면역-점수 발현 수준은 본 명세서에 제공된 실시예 1~4에서 찾아볼 수 있다.

[0450] (iii) RNA-seq

[0451] 일부 사례에서, 본 명세서에 기재된 유전자(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합(예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1~4에 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 6개의 유전자 모두)의 핵산 발현 수준은 RNA-seq를 사용하여 검출될 수 있다. RNA-seq, 또한 소위 전체의 전사체 샷건 서열분석(Whole Transcriptome Shotgun Sequencing, WTSS)은 샘플의 RNA 함량에 대한 정보를 얻기 위해 cDNA를 시퀀싱 및/또는 정량화하기 위해 고-처리량 서열분석 기술을 사용하는 것을 지칭한다. RNA-Seq를 설명하는 공보는 하기를 포함한다: Wang 등 "RNA-Seq: 전사체를 위한 혁신적인 도구" Nature Reviews Genetics 10(1):57-63(2009년 1월); Ryan 등 생명 공학 45(1):81-94(2008); 및 Maher 등 "암에서의 유전자 융합을 검출하기 위한 전사체 서열 분석". Nature 458 (7234):97-101(2009년 1월).

[0452] (iv) 샘플

[0453] 샘플은 암에 걸린 것으로 의심되거나 암이 있는 것으로 진단된 개체로부터 채취될 수 있으며, 따라서 치료가 필요할 가능성이 있거나, 암이 의심되지 않거나 암이 없지만, 암 가족력이 있는 건강한 개체로부터 샘플을 채취할 수 있다. 유전자 발현의 평가를 위해, 세포를 함유하는 샘플 또는 이들 세포에 의해 생성된 단백질 또는 핵산과 같은 샘플이 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 유전자의 발현 수준은 샘플(예를 들어, 조직 샘플, 예를 들어, 조직 조직 샘플, 예컨대, 생검)에서 마커의 양(예를 들어, 절대량 또는 농도)을 평가함으로써 결정될 수 있다. 또한, 유전자 수준은 검출가능한 수준의 유전자를 함유하는 체액 또는 배설물에서 평가될 수 있다. 본 발명에서 샘플로서 유용한 체액 또는 분비물은 예를 들어 혈액, 소변, 타액, 대변, 흉막액, 림프액, 가래, 복수, 전립선 유체, 뇌척수액(CSF), 또는 임의의 다른 신체 분비 또는 유도체를 포함한다. 혈액이라는 단어는 전혈, 혈장, 혈청 또는 혈액의 임의의 유도체를 포함하기 위한 것이다. 침습성 샘플링 방법이 부적절하거나 불편한 상황에서 상기 체액 또는 배설물에서의 유전자의 평가가 때때로 바람직할 수 있다. 다른 구현예에서, 종양 조직 샘플이 바람직하다.

[0454] 샘플은 냉동, 신선, 고정(예를 들어, 포르말린 고정), 원심분리 및/또는 포매(예를 들어, 파라핀 포매) 등 될 수 있다. 샘플내 마커의 양을 평가하기 전에 다양한 잘-알려진 수집후 제조 및 저장 기술(예를 들어, 핵산 및/또는 단백질 추출, 고정, 저장, 동결, 한외여과, 농축, 증발, 원심분리 등)을 거칠 수 있다. 마찬가지로, 생검

은 또한 수집 후의 제조 및 저장 기술, 예를 들어 고착, 예컨대 포르말린 고착에 적용될 수 있다.

[0455] 하나의 특정한 사례에서, 샘플은 임상 샘플이다. 또 다른 사례에서, 샘플은 본 발명의 진단 검정 또는 진단 방법과 같은 진단 검정에 사용된다. 일부 사례에서, 샘플은 원발성 또는 전이성 종양으로부터 획득된다. 조직 생검은 종종 대표적인 종양 조직 조각을 얻기 위해 사용된다. 대안적으로, 종양 세포는 관심의 종양 세포를 함유하는 것으로 알려져 있거나 생각되는 조직 또는 유체의 형태로 간접적으로 획득될 수 있다. 예를 들어, 폐암 병변의 샘플은 절제술, 기관지경, 미세 침상 흡인, 기관지 브러싱에 의해, 또는 가래, 흉막액 또는 혈액으로부터 획득될 수 있다. 유전자 또는 유전자 산물은 암 또는 종양 조직 또는 소변, 가래, 혈청 또는 혈장과 같은 다른 신체 샘플에서 검출될 수 있다. 암성 샘플에서 표적 유전자 또는 유전자 산물의 검출을 위해 상기 논의된 동일한 기술이 다른 신체 샘플에 적용될 수 있다. 암 세포는 암 병변에서 벗겨져서 그러한 신체 샘플에 나타날 수 있다. 이러한 신체 샘플을 스크리닝함으로써 이러한 암에 대해 간단한 조기 진단을 수행할 수 있다. 또한, 표적 유전자 또는 유전자 산물에 대해 이러한 신체 샘플을 테스트함으로써 요법의 진행을 보다 쉽게 모니터링할 수 있다.

[0456] 일부 사례에서, 상기 개체로부터의 샘플은 조직 샘플, 전혈 샘플, 혈장 샘플, 혈청 샘플, 또는 이들의 조합이다. 일부 사례에서, 샘플은 조직 샘플이다. 일부 사례에서, 샘플은 종양 조직 샘플이다. 일부 사례에서, 샘플은 PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))에 의한 치료 전에 획득된다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 포르말린-고정된 및 파라핀-포매된 (FFPE) 샘플, 기록 샘플, 신선한 샘플, 또는 냉동된 샘플이다.

[0457] 일부 사례에서, 상기 개체로부터의 샘플은 조직 샘플이다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 종양 조직 샘플 (예를 들어, 생검 조직)이다. 일부 사례에서, 종양 조직 샘플은 종양 세포, 종양 침윤 면역 세포, 기질 세포, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 폐 조직이다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 방광 조직이다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 신장 조직이다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 유방 조직이다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 피부 조직이다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 췌장 조직이다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 위 조직이다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 식도 조직이다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 중피 조직이다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 갑상선 조직이다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 결장직장 조직이다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 두경부 조직이다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 골육종 조직이다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 전립선 조직이다. 일부 사례에서, 조직 샘플은 난소 조직, HCC (간), 혈구, 림프절, 또는 뼈/골수이다.

[0458] 일부 사례에서, 종양 조직 샘플은 악성 암성 종양 (즉, 암)로부터 추출된다. 일부 사례에서, 상기 암은 고형 종양, 또는 비-고체 또는 연조직 종양이다. 연조직 종양의 예는 백혈병 (예를 들어, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 성인 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 성숙한 B-세포 급성 림프아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, pro림프구성 백혈병, 또는 모발 세포 백혈병) 또는 림프종 (예를 들어, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 또는 호지킨 질환)을 포함한다. 고형 종양은 혈액, 골수, 또는 림프계 이외의 신체 조직의 임의의 암을 포함한다. 고형 종양은 상피 세포 기원의 것들 및 비-상피 세포 기원의 것들로 추가로 분할될 수 있다. 상피 세포 고형 종양의 예는 위장관, 결장, 결장직장 (예를 들어, 기저양 결장직장 암종), 유방, 전립선, 폐, 신장, 간, 췌장, 난소 (예를 들어, 자궁내막암양 난소 암종), 두경부, 구강, 위, 십이지장, 소장, 대장, 항문, 담낭, 음순, 비인두, 피부, 자궁, 남성 생식기 장기, 비뇨기 (예를 들어, 요로상피 암종, 이행성 요로상피 암종, 이행 세포 암종), 방광, 및 피부의 종양을 포함한다. 비-상피성 기원의 고형 종양은 육종, 뇌종양, 및 뼈 종양을 포함한다. 일부 사례에서, 상기 암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)이다. 일부 사례에서, 상기 암은 2차 또는 3차 국소적으로 진전된 또는 전이성 비-소세포 폐암이다. 일부 사례에서, 상기 암은 선암종이다. 일부 사례에서, 상기 암은 편평상피 세포 암종이다.

[0459] (v) RNA 추출

[0460] 핵산을 수준을 검출하기 전에, mRNA는 표적 샘플로부터 분리될 수 있다. 일부 사례에서, mRNA는 종양 또는 종양 세포주 또는, 대안적으로, 정상 조직 또는 세포주로부터 분리된 총 RNA 이다. RNA는 유방, 폐, 결장, 전립선, 뇌, 간, 신장, 췌장, 위, 담낭, 비장, 가슴샘, 고환, 난소, 자궁, 등, 상응하는 정상 조직, 또는 종양 세포주를 포함하는 다양한 종양 조직으로부터 분리될 수 있다. mRNA의 공급원이 원발성 종양이면, mRNA는, 예를 들어, 냉동된 또는 보관된 파라핀-포매된 및 고정된 (예를 들어 포르말린-고정된) 조직 샘플로부터 추출될 수 있다. mRNA 추출에 대한 일반적인 방법은 당해 분야에서 잘 알려져 있고 하기를 포함하는 분자 생물학의 표준 교과서에 개시되어 있다: Ausubel 등, Current Protocols of Molecular Biology, John Wiley 및 Sons (1997). 파라핀 포매된 조직으로부터의 RNA 추출 방법은 예를 들어, 하기에 개시되어 있다: Rupp 및 Locker, Lab Invest.

56:A67 (1987), 및 De Andres 등, Bio Techniques 18:42044 (1995). 특히, RNA 단리는 제조자의 지침에 따라 상업적 제조자, 예컨대 Qiagen로부터 정제 키트, 완충액 세트, 및 프로테아제를 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 배양 중 세포로부터의 총 RNA는 Qiagen RNeasy 미니-칼럼을 사용하여 단리될 수 있다. 다른 상업적으로 입수가능한 RNA 단리 키트는 MASTERPURE® 완전한 DNA 및 RNA 정제 키트 (EPICENTRE®, Madison, Wis.), 및 파라핀 블록 RNA 단리 키트 (Ambion, Inc.)를 포함한다. 조직 샘플로부터의 총 RNA는 예를 들어, RNA Stat-60 (TelTest)를 사용하여 단리될 수 있다. 종양 조직 샘플로부터 제조된 RNA는 또한 예를 들어, 세슘 염화물 밀도 구배 원심분리에 의해 단리될 수 있다.

[0461] (vi) 면역-점수 발현 수준

[0462] 면역-점수 발현 수준은 본 명세서에 기재된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나))의 발현 수준을 반영할 수 있다. 특정 사례에서, 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위해, 각각의 유전자의 검출된 발현 수준은 당해 분야에서 알려진 표준 정규화 방법 중 임의의 하나를 사용하여 정규화된다. 당해 분야의 숙련가는, 사용된 정규화 방법이 사용된 유전자 발현 방법에 좌우될 수 있음을 인정할 것이다 (예를 들어, 하나 이상의 하우스키핑 유전자는 RT-qPCR 방법론의 맥락에서 정규화를 위해 사용될 수 있지만, 전체의 게놈 또는 실질적으로 전체의 게놈은 RNA-seq 방법론의 맥락에서 정규화 기준선으로서 사용될 수 있다). 예를 들어, 분석된 각각의 유전자의 검출된 발현 수준은 사용된 유전자(들)의 양의 차이, 사용된 샘플에서 품질의 가변성, 및/또는 검정 시행 사이의 가변성 둘 모두를 위해 정규화될 수 있다.

[0463] 일부 사례에서, 정규화는 참조 유전자(들) (예를 들어, 하우스키핑 유전자 (예를 들어, TMEM55B))을 포함하는 특정 하나 이상의 정규화 유전자(들)의 발현을 검출함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 일부 사례에서, (예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)에 대한) 본 명세서에서 기재된 방법을 사용하여 검출된 핵산 발현 수준은 하나 이상의 참조 유전자 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 그 초과 참조 유전자, 예를 들어, 하우스키핑 유전자 (예를 들어, TMEM55B))의 발현 수준으로 정규화될 수 있다. 대안적으로, 정규화는 모든 분석된 유전자의 평균 신호 또는 중앙 신호를 기초로 할 수 있다. 유전자-by-유전자 기초에서, 대상 종양 mRNA의 측정된 정규화된 양은 참조 면역-점수 발현 수준에서 발견된 양과 비교될 수 있다. 분석될 특정 대상 샘플에서 측정된 존재 및/또는 발현 수준/양은 당해 분야에서 잘 알려진 방법에 의해 결정될 수 있는 상기 범위 내의 일부 백분위수에 있을 것이다.

[0464] 다른 사례에서, 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위해, 각각의 분석된 유전자의 검출된 발현 수준은 정규화되지 않는다.

[0465] 면역-점수 발현 수준은 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)에 대한) 본 명세서에 기재된 단일 유전자 또는 복수의 유전자의 응집물 또는 복합체 발현 수준을 반영할 수 있다. 당업계에서 알려진 임의의 통계적인 접근법은 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0466] 예를 들어, 면역-점수 발현 수준은 분석된 유전자의 조합에 대해 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)에 대해) 중앙 발현 수준, 평균 발현 수준, 또는 응집된 Z-점수 발현 수준을 반영할 수 있는 수치를 반영할 수 있다.

[0467] 일부 사례에서, 면역-점수 발현 수준은 분석된 유전자의 조합에 대해 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)에 대해) 중앙 정규화된 발현 수준, 평균 정규화된 발현 수준, 또는 응집된 Z-점수 정규화된 발현 수준을 반영하는 수치를 반영한다.

평균 (mean)을 반영한다. 일부 사례에서, 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준의 중량을 반영한다. 일부 사례에서, 면역-점수 발현 수준은 (예를 들어, 참조 유전자, 예를 들어, 하우스-키팅 유전자, 예를 들어, TMEM55B로 정규화된) PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 정규화된 발현 수준의 중량을 반영한다. 일부 사례에서, 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1에 대한 Z-점수를 반영한다. 일부 사례에서, 면역-점수 발현 수준은 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1에 대한 응집된 Z-점수 발현 수준을 반영하는 수치이다.

[0473] (vii) 참조 면역-점수 발현 수준

[0474] 참조 면역-점수 발현 수준은 본 명세서에 기재된 참조 모집단 중 임의의 것의 분석으로부터 유래된 값일 수 있다. 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단을, 서브셋, 예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 및 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 대해 치료 반응에서 유의차 (예를 들어, 통계적으로 유의차)를 나타내는 서브셋으로 분리하는 참조 면역-점수 발현 수준을 기초로 하여 선택된 “컷-오프” 값일 수 있다. 그와 같은 사례에서, 상대적 치료 반응은, 예를 들어 위험 비율 (HR) (예를 들어, 무진행 생존 HR (PFS HR) 또는 전체 생존 HR (OS HR))로서 표현된 무진행 생존 (PFS) 또는 전체 생존 (OS)을 기초로 평가될 수 있다.

[0475] 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 차이의 유의차 (즉, 컷-오프 초과)를 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 분리하고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0476] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 실질적 최대 차이 (즉, 컷-오프 초과)를 기초로 하여 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 실질적으로 최적으로 분리하고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다.

[0477] 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이 (즉, 컷-오프 초과)를 기초로 하여 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 최적으로 분리하고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계

적으로 상당히) 개선된다.

[0478] 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차 (즉, 컷-오프 미만)을 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 분리하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다.

[0479] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 참조 모집단은 실질적으로 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이 (즉, 컷-오프 미만)을 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 실질적으로 최적으로 분리하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다.

[0480] 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이 (즉, 컷-오프 미만)을 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 최적으로 분리하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다.

[0481] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 특정 유병율을 갖는 면역-점수 발현 수준에 의해 정의된다. 예를 들어, 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 모집단은 하기에서 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기초로 하여 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 분리하고 :참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A;

PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상), 상기 PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0482] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모 집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 참조 모 집단은 하기에서 PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 비-PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 실질적 최대 차이를 기초로 하여, 참조 모 집단에서 PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모 집단에서 PD-L1 측 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 측 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 실질적으로 최적으로 분리하고 : 참조 모 집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상), 상기 PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0483] 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모 집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 참조 모 집단은 하기에서 PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 비-PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이를 기초로 하여, 참조 모 집단에서 PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모 집단에서 PD-L1 측 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 측 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 최적으로 분리하고: 참조 모 집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-

L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상), 상기 PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 비-PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다.

[0484] 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 모집단은 하기에서 PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 비-PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 측 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 측 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 분리하고: 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준의 약 최하위 99번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이하), 약 최하위 95번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이하), 약 최하위 90번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이하), 약 최하위 85번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이하), 약 최하위 80번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이하), 약 최하위 75번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이하), 약 최하위 70번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이하), 약 최하위 65번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이하), 약 최하위 60번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이하), 약 최하위 55번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이하), 약 최하위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이하), 약 최하위 45번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이하), 약 최하위 40번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이하), 약 최하위 35번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이하), 약 최하위 30번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이하), 약 최하위 25번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이하), 약 최하위 20번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이하), 약 최하위 15번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이하), 약 최하위 10번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이하), 약 최하위 5번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이하), 또는 약 최하위 1번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이하), 상기 비-PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다.

[0485] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 참조 모집단은 하기에서 PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 비-PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 실질적 최대 차이를 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단

에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 실질적으로 최적으로 분리하고: 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준의 약 최하위 99번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이하), 약 최하위 95번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이하), 약 최하위 90번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이하), 약 최하위 85번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이하), 약 최하위 80번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이하), 약 최하위 75번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이하), 약 최하위 70번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이하), 약 최하위 65번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이하), 약 최하위 60번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이하), 약 최하위 55번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이하), 약 최하위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이하), 약 최하위 45번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이하), 약 최하위 40번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이하), 약 최하위 35번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이하), 약 최하위 30번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이하), 약 최하위 25번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이하), 약 최하위 20번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이하), 약 최하위 15번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이하), 약 최하위 10번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이하), 약 최하위 5번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이하), 또는 약 최하위 1번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이하), 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다.

[0486] 특정 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준이고, 상기 참조 모집단은 하기에서 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이를 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 최적으로 분리하고: 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준의 약 최하위 99번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이하), 약 최하위 95번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이하), 약 최하위 90번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이하), 약 최하위 85번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이하), 약 최하위 80번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이하), 약 최하위 75번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이하), 약 최하위 70번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이하), 약 최하위 65번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이하), 약 최하위 60번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이하), 약 최하위 55번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이하), 약 최하위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이하), 약 최하위 45번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이하), 약 최하위 40번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이하), 약 최하위 35번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이하), 약 최하위 30번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이하), 약 최하위 25번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이하), 약 최하위 20번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이하), 약 최하위 15번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이하), 약 최하위 10번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이하), 약 최하위 5번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이하), 또는 약 최하위 1번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이하), 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다.

[0487] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 중앙 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 정규화된 면역-점수 발현 수준의 중앙)이고, 상기 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 차이

의 유의차 (즉, 중앙 컷-오프 초과)를 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 분리하고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0488] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 중앙 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 정규화된 면역-점수 발현 수준의 중앙)이고, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 실질적 최대 차이 (즉, 중앙 컷-오프 초과)를 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 실질적으로 최적으로 분리하고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0489] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 중앙 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 정규화된 면역-점수 발현 수준의 중앙)이고, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이 (즉, 중앙 컷-오프 초과)를 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 최적으로 분리하고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0490] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 중앙 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 정규화된 면역-점수 발현 수준의 중앙)이고, 상기 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차 (즉, 중앙 컷-오프 미만)을 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 분리하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다.

[0491] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 중앙 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 정규화된 면역-점수 발현 수준의 중앙)이고, 상기 참조 모집단은 실질적으로 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이 (즉, 중앙 컷-오프 미만)을 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제

(예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 실질적으로 최적으로 분리하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다.

[0492] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 중앙 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 정규화된 면역-점수 발현 수준의 중앙)이고, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이 (즉, 중앙 컷-오프 미만)을 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 최적으로 분리하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다.

[0493] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 발현 수준의 평균 (예를 들어, 정규화된 면역-점수 발현 수준의 평균)이고, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 차이의 유의차 (즉, 평균 컷-오프 초과)를 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 분리하고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0494] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 발현 수준의 평균 (예를 들어, 정규화된 면역-점수 발현 수준의 평균)이고, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 실질적 최대 차이 (즉, 평균 컷-오프 초과)를 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 실질적으로 최적으로 분리하고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 개선된다.

[0495] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 발현 수준의 평균 (예를 들어, 정규화된 면역-점수 발현 수준의 평균)이고, 상기 참조 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이 (즉, 평균 컷-오프 초과)를 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1

결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 최적으로 분리하고, 상기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다.

[0496] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 발현 수준의 평균 (예를 들어, 정규화된 면역-점수 발현 수준의 평균)이고, 상기 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차 (즉, 평균 컷-오프 미만)을 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 분리하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다.

[0497] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 발현 수준의 평균 (예를 들어, 정규화된 면역-점수 발현 수준의 평균)이고, 상기 참조 모집단은 실질적으로 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이 (즉, 평균 컷-오프 미만)을 기초로 하여, 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 실질적으로 최적으로 분리하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다.

[0498] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)) 로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 발현 수준의 평균 (예를 들어, 정규화된 면역-점수 발현 수준의 평균)이고, 상기 참조 모집단은 최적으로, PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 참조 면역-점수 발현 수준 미만인 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 최대 차이 (즉, 평균 컷-오프 미만)을 기초로 하여 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 분리하고, 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다.

[0499] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 본 명세서에 추가로 논의된 바와 같이, 참조 모집단에서 특정 유병률을 갖는 면역-점수 발현 수준에 의해 정의된다. 일부 사례에서, 참조-면역 점수 발현 수준은 사전-배정된 값이다 (예를 들어, 이전에 결정된 컷-오프 값은 컷-오프 값 초과 및/또는 미만의 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성과 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성 사이의 유의차를 기초로 하여, 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 요법으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 동일한 참조 모집단에서 PD-L1 축 결합 길항제를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋을 분리하고, 상

기 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 컷-오프 값 초과와 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선되고/거나 상기 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성은 컷-오프 값 미만의 PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 치료에 대한 개체의 반응성에 비해 상당히 (예를 들어, 통계적으로 상당히) 개선된다).

[0500] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 또한, 본 명세서에 기재된 방법 및/또는 검정을 사용하는 시험 및/또는 치료를 받은 개체로부터 획득된 샘플 또는 샘플들로부터 하나 이상의 시점에서 결정될 수 있다. 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))의 투여 전의 시점에서 개체로부터 이전에 획득된 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나))로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자에 대한 발현 수준이다.

[0501] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))의 투여 다음의 시점에서 상기 개체로부터 획득된 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나))로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자에 대한 발현 수준이다. 개체로부터 획득된 그와 같은 참조 면역-점수 발현 수준은 경시적으로 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))에 의한 치료에 대한 개체의 반응을 모니터링하는데 유용할 수 있다.

[0502] 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 모집단에서의 개체의 임의의 수 및/또는 참조 샘플 (예를 들어, 참조 세포, 참조 조직, 대조군 샘플, 대조군 세포, 또는 대조군 조직)의 임의의 수로부터 결정될 수 있다. 참조 샘플은 단일 샘플 또는 다중 샘플의 조합일 수 있다. 참조 샘플을 기초로 한 참조 면역-점수 발현 수준은 참조 샘플 (예를 들어, 2 이상, 5 이상, 10 이상, 50 이상, 100 이상, 500 이상, 또는 1000 또는 그 초과와 참조 샘플)의 임의의 수를 기초로 할 수 있다. 특정 사례에서, 참조 샘플은 다중 개체로부터 획득된 샘플로부터 유래된 풀링된 mRNA 샘플을 포함한다. 또한, 참조 모집단, 또는 이로부터의 샘플을 기초로 한 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서의 개체 (예를 들어, 참조 모집단에서 2 이상, 5 이상, 10 이상, 50 이상, 100 이상, 500 이상, 또는 1000 또는 그 초과와 개체)의 임의의 수를 기초로 할 수 있다. 임의의 통계적인 당해 분야에서 알려진 방법은 참조 모집단에서 다중 샘플 또는 다중 개체를 기초로 한 측정으로부터 참조 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 참고 예를 들어, Sokal R.R. and Rohlf, F.J. (1995) "Biometry: Principles and practice of statistics in biological research," W.H. Freeman and Co. New York, N.Y.

[0503] (viii) 참조 모집단

[0504] 참조 면역-점수 발현 수준은 있다 하나 이상의 참조 모집단 (또는 참조 샘플)에서, 또는 사전-배정된 기준값으로서 본 명세서에 기재된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나))으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자)의 발현 수준(들)을 반영할 수 있다.

[0505] 일부 사례에서, 참조 면역-점수 발현 수준은, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나))로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자에 대한 면역-점수 발현 수준이다.

[0506] 일부 사례에서, 참조 모집단은 암을 가지고 있는 개체의 모집단이다. 일부 사례에서, 참조 모집단은 폐암 (예를 들어, NSCLC)을 가지고 있는 개체의 모집단이다. 일부 사례에서, 참조 모집단은 신장암 (예를 들어, RCC)을 가지고 있는 개체의 모집단이다. 일부 사례에서, 참조 모집단은 방광암 (예를 들어, UBC)을 가지고 있는 개체의 모집단이다. 일부 사례에서, 참조 모집단은 유방암 (예를 들어, TNBC)을 가지고 있는 개체의 모집단이다. 일부 사례에서, 참조 모집단은 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단이다.

[0507] 또한, 참조 모집단은 개체의 하나 이상의 서브셋 (예를 들어, 1 이상, 2 이상, 3 이상, 4 이상, 5 이상, 6

이상, 7 이상, 8 이상, 9 이상, 또는 10 또는 그 초과 서브셋)을 포함할 수 있다.

[0508] 일부 사례에서, 참조 모집단은 암을 가지고 있는 개체의 모집단이되, 상기 개체의 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 요법의 적어도 하나의 용량 (예를 들어, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 또는 10 초과 용량)으로 치료되었던 개체의 서브셋을 포함한다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 요법은 단일요법이다. 다른 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 요법은 PD-L1 축 결합 길항제 외에, 적어도 하나의 추가의 치료제 (예를 들어, 항-암 요법 (예를 들어, 항-신생물성 제제, 화학치료제, 성장 억제제, 세포독성 약물, 방사선요법, 또는 이들의 조합))을 포함하는 병용 치료이다.

[0509] 일부 사례에서, 참조 모집단은 암을 가지고 있는 개체의 모집단이되, 상기 개체의 모집단은 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법 (예를 들어, 항-암 요법, (예를 들어, 항-신생물성 제제, 화학치료제, 성장 억제제, 세포독성 약물, 방사선요법, 또는 이들의 조합))으로 치환된 개체의 서브셋이다.

[0510] 일부 사례에서, 참조 모집단은 상이한 서브셋으로부터의 개체의 조합을 포함한다. 예를 들어, 일부 사례에서, 참조 모집단은 암을 가지고 있는 개체의 모집단일 수 있고, 상기 개체의 모집단은 하기로 구성된다: (i) PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 PD-L1 축 결합 길항제 요법 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 요법)으로 치료되었던 개체의 제1 서브셋 및 (ii) PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, 항-암 요법 (예를 들어, 항-신생물성 제제, 화학치료제, 성장 억제제, 세포독성 약물, 방사선요법, 또는 이들의 조합))을 포함하지 않는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법(예를 들어, 비-PD-L1 결합 길항제 요법)으로 치료되었던 개체의 제2 서브셋. 제1 서브셋에서 PD-L1 축 결합 길항제 요법 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 요법)은 단일요법 또는 병용 요법으로서 투여될 수 있었다.

[0511] III. 치료 방법

[0512] 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하기 위한 방법, 약제, 및 그의 용도가 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체로부터의 샘플에서 결정되었던 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나))의 발현 수준을 기초로 하여, 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 투여하는 것을 포함한다.

[0513] 일 양태에서, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3 유전자 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 상기 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 또는 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 면역-점수 발현 수준이 참조 면역-점수 발현 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3 유전자 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준) 초과인 것으로 결정되었던 단계, 및 (b) 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3 유전자 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준을 기초로 하여, 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 개체에게 투여하는 단계.

[0514] 또 다른 양태에서, 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되고, 상기 방법은 상기 개체에

게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3 유전자 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3 유전자 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3 유전자 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준)이 결정되었다.

[0515] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 1차 요법으로서 투여될 수 있다. 대안적으로, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 2차 요법으로서 투여될 수 있다.

[0516] A. 단일-유전자 및 2-유전자 면역-점수

[0517] 특정 사례에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 약제는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 임의의 1개의 유전자의 면역-점수 발현 수준의 결정을 기초로 하여, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 사례에서, 결정 단계는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 임의의 하나의 유전자와 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 추가 유전자의 특별한 조합의 발현 수준, 예를 들어, 하기의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다: (i) PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 임의의 1개의 유전자 및 (ii) T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, CD8A, GZMA, GZMB, IFNG, EOMES, PRF1, PD-L1, PD-1, CXCL9, CD27, FOXP3, CTLA4, TIGIT, IDO1, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 및/또는 TAP2 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 또는 19개), 상기 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 1개의 유전자와 상이하다.

[0518] 섹션 III.B (i-iii), III.C (i-iii), III.D (i-iii), 및 III.E (i-iii)에 기재된 치료 방법, 약제, 및 이의 용도의 예 및 구현에는 또한, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 임의의 1개의 유전자에 대한 면역-점수 발현 수준에 적용될 수 있다.

[0519] 특정 사례에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 약제는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 2개의 유전자의 면역-점수 발현 수준의 결정을 기초로 하여, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 결정 단계는 표 1에 열거된 2-유전자 조합 중 임의의 것의 발현 수준을 결정하는 것을 포함할 수 있다. 일부 사례에서, 결정 단계는 표 1에서 열거된 3개의 유전자와 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 추가 유전자의 특별한 조합의 발현 수준, 예를 들어, 하기의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다: (i) PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 2개의 유전자 (예를 들어, 표 1에서 열거된 유전자 조합 중 임의의 하나) 및 (ii) T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, CD8A, GZMA, GZMB, IFNG, EOMES, PRF1, PD-L1, PD-1, CXCL9, CD27, FOXP3, CTLA4, TIGIT, IDO1, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 및/또는 TAP2 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 또는 18개), 상기 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 2개의 유전자와 상이하다.

[0520] 섹션 III.B (i-iii), III.C (i-iii), III.D (i-iii), 및 III.E (i-iii)에 기재된 치료 방법, 약제, 및 이의 용도의 예 및 구현에는 또한, 표 1에서 열거된 임의의 2개의 유전자 조합에 대한 면역-점수 발현 수준에 적용될 수 있다.

[0521] B. 3-유전자 면역-점수 조합

[0522] 특정 사례에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 약제는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 3

개의 유전자의 면역-점수 발현 수준의 결정을 기초로 하여, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 결정 단계는 표 2에서 열거된 3-유전자 조합 중 임의의 것의 발현 수준을 결정하는 것을 포함할 수 있다. 일부 사례에서, 결정 단계는 표 2에서 열거된 3개의 유전자와 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 추가 유전자의 특별한 조합의 발현 수준을 결정하고, 예를 들어, 하기의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다: (i) PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 (예를 들어, 표 2에서 열거된 유전자 조합 중 임의의 하나)로 구성된 군으로부터 선택된 3개의 유전자 및 (ii) T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, CD8A, GZMA, GZMB, IFNG, EOMES, PRF1, PD-L1, PD-1, CXCL9, CD27, FOXP3, CTLA4, TIGIT, IDO1, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 및/또는 TAP2 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 또는 17개), 상기 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 3개의 유전자와 상이하다.

[0523] PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 유전자 세트에 대해 아래에서 설명된 예 및 사례는 또한, 표 2에서 열거된 3-유전자 조합 중 임의의 하나에 적용될 수 있다.

[0524] (i) PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현

[0525] 일부 사례에서, 본 방법은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 상기 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준이 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준) 초과인 것으로 결정되었던 단계, 및 (b) 하기를 기초로 하여, 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))을 상기 개체에게 투여하는 단계: 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은, 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준).

[0526] 일부 사례에서, 본 명세서에 제공된 방법은 암을 가지고 있는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준이 결정되었다 (예를 들어, 참조 모집단 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은, 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째

백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준).

[0527] (ii) 약제 및 이의 용도

[0528] 추가 양태에서, 본 발명은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하기 위한 약제의 제조 및 준비에서의, PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))의 용도를 제공한다.

[0529] 일부 사례에서, 약제는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 상기 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준) 초과인 것으로 결정되었던 단계, 및 (b) 하기를 기초로 하여, 유효량의 PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))을 상기 개체에게 투여하는 단계: 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단 (예를 들어, PD-L1 측 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은, 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준).

[0530] 일부 사례에서, 약제는 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준이 결정되었다 (예를 들어, 참조 모집단 (예를 들어, PD-L1 측 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 측 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은, 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수

(약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3의 면역-점수 발현 수준).

[0531] (iii) PD-L1 축 결합 길항제의 용도

[0532] 추가 양태에서, 본 발명은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 치료에서의, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))의 용도를 제공한다.

[0533] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 상기 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준은 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준) 초과인 것으로 결정되었던 단계, 및 (b) 하기를 기초로 하여, 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))을 상기 개체에게 투여하는 단계: 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은, 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3의 면역-점수 발현 수준).

[0534] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개의 면역-점수 발현 수준이 결정되었다 (예를

들어, 참조 모집단 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은, 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC)을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3의 면역-점수 발현 수준).

[0535] C. 4-유전자 면역-점수 조합

[0536] 특정 사례에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 약제는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1으로부터 선택된 4개의 유전자의 면역-점수 발현 수준의 결정을 기초로 하여, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 결정 단계는 표 3에서 열거된 4개의 유전자 조합 중 임의의 것의 발현 수준을 결정하는 것을 포함할 수 있다. 일부 사례에서, 결정 단계는 표 3에서 열거된 4개의 유전자와 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 추가 유전자의 특별한 조합의 발현 수준을 결정하고, 예를 들어, 하기의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다: (i) PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 4개의 유전자 (예를 들어, 표 3에서 열거된 4개의 유전자 조합 중 임의의 하나) 및 (ii) T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, CD8A, GZMA, GZMB, IFNG, EOMES, PRF1, PD-L1, PD-1, CXCL9, CD27, FOXP3, CTLA4, TIGIT, IDO1, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 및/또는 TAP2 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 또는 16개), 상기 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 4개의 유전자와 상이하다.

[0537] 에 대해 아래에서 설명된 예 및 사례는 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 유전자 세트 또한, 표 3에서 열거된 4-유전자 조합 중 임의의 것에 적용될 수 있다.

[0538] (i) PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현

[0539] 일부 사례에서, 본 방법은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준이 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준) 초과인 것으로 결정되었던 단계, 및 (b) 하기를 기초로 하여, 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))을 상기 개체에게 투여하는 단계: 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC)을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백

분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준).

[0540] 일부 사례에서, 본 명세서에 제공된 방법은 암을 가지고 있는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준이 결정되었다 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준).

[0541] (ii) 약제 및 이의 용도

[0542] 추가 양태에서, 본 발명은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하기 위한 약제의 제조 및 준비에서의, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))의 용도를 제공한다.

[0543] 일부 사례에서, 약제는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준이 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준) 초과인 것으로 결정되었던 단계, 및 (b) 하기를 기초로 하여, 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))을 상기 개체에게 투여하는 단계: 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째

째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준).

[0544] 일부 사례에서, 약제는 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준이 결정되었다 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC)을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준).

[0545] (iii) PD-L1 축 결합 길항제의 용도

[0546] 추가 양태에서, 본 발명은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 치료에서의, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))의 용도를 제공한다.

[0547] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준이 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준) 초과인 것으로 결정되었던 단계, 및 (b) 하기를 기초로 하여, 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))을 상기 개체에게 투여하는 단계: 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항

제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC)을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준).

[0548] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준이 결정되었다 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC)을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개의 면역-점수 발현 수준).

[0549] D. 5-유전자 면역-점수 조합

[0550] 특정 사례에서, 본 명세서에 제공된 치료 방법 및 약제는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 5개의 유전자의 면역-점수 발현 수준의 결정을 기초로 하여, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 결정 단계는 표 4에서 열거된 5개의 유전자의 조합 중 임의의 하나의 발현 수준을 결정하는 것을 포함할 수 있다. 일부 사례에서, 결정 단계는 표 4에서 열거된 5개의 유전자와 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 추가 유전자의 특별한 조합의 발현 수준, 예를 들어, 하기의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다: (i) PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 5개의 유전자 (예를 들어, 표 4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나) 및 (ii) T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, CD8A, GZMA, GZMB, IFNG, EOMES, PRF1, PD-L1, PD-1, CXCL9, CD27, FOXP3, CTLA4, TIGIT,

IDO1, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 및/또는 TAP2 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 또는 15개), 상기 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로 구성된 군으로부터 선택된 5개의 유전자와 상이하다.

[0551] 아래에 기재된 예 및 구현예 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 유전자 세트는 또한, 표 4에 열거된 5-유전자 조합 중 임의의 것에 적용될 수 있다.

[0552] (i) PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현

[0553] 일부 사례에서, 본 방법은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준 이 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 것으로 결정되었던 단계, 및 (b) 하기를 기초로 하여, 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))을 상기 개체에게 투여하는 단계: 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준).

[0554] 일부 사례에서, 본 명세서에 제공된 방법은 암을 가지고 있는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준이 결정되었다 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째

백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준).

[0555] (ii) 약제 및 이의 용도

[0556] 추가 양태에서, 본 발명은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하기 위한 약제의 제조 및 준비에서의, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))의 용도를 제공한다.

[0557] 일부 사례에서, 약제는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준 이 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 것으로 결정되었던 단계, 및 (b) 하기를 기초로 하여, 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))을 상기 개체에게 투여하는 단계: 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준).

[0558] 일부 사례에서, 약제는 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준이 결정되었다 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40%

유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준).

[0559] (iii) PD-L1 축 결합 길항제의 용도

[0560] 추가 양태에서, 본 발명은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 치료에서의, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))의 용도를 제공한다.

[0561] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준 이 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 것으로 결정되었던 단계, 및 (b) 하기를 기초로 하여, 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))을 상기 개체에게 투여하는 단계: 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준).

[0562] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준이 결정되었다 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에

의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC)을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개의 면역-점수 발현 수준).

[0563] E. 6-유전자 면역-점수 조합

[0564] 특정 사례에서, 본 명세서에 제공된 치료 방법 및 약제는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1로부터 선택된 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준의 결정을 기초로 하여, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 사례에서, 결정 단계는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 및 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 추가 유전자로 구성된 군으로부터 선택된 모두 6개의 유전자의 발현 수준, 예를 들어, 하기의 발현 수준을 결정하는 것을 포함한다: (i) PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 (예를 들어, 표 4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)로 구성된 군으로부터 선택된 모두 6개의 유전자 및 (ii) T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, CD8A, GZMA, GZMB, IFNG, EOMES, PRF1, PD-L1, PD-1, CXCL9, CD27, FOXP3, CTLA4, TIGIT, IDO1, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 및/또는 TAP2 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 또는 14개), 상기 T-효과기 세포와 연관된 하나 이상의 유전자는 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1와 상이하다.

[0565] (i) PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현

[0566] 일부 사례에서, 본 방법은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 것으로 결정된 단계, 및 (b) 하기를 기초로, 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))을 상기 개체에게 투여하는 단계: 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC)을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이

상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준).

[0567] 일부 사례에서, 본 명세서에 제공된 방법은 암을 가지고 있는 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 결정되었다 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준).

[0568] (ii) 약제 및 이의 용도

[0569] 추가 양태에서, 본 발명은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하기 위한 약제의 제조 및 준비에서의, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))의 용도를 제공한다.

[0570] 일부 사례에서, 약제는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 상기 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준 이 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 것으로 결정되었던 단계, 및 (b) 하기를 기초로, 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))을 상기 개체에게 투여하는 단계: 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어 PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유

병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준).

[0571] 일부 사례에서, 약제는 암을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 결정되었다 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 45% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준).

[0572] (iii) PD-L1 축 결합 길항제의 용도

[0573] 추가 양태에서, 본 발명은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체의 치료에서의, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))의 용도를 제공한다.

[0574] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준을 결정하는 단계로서, 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 참조 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, 참조 모집단에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준) 초과인 것으로 결정된 단계, 및 (b) 하기를 기초로, 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))을 상기 개체에게 투여하는 단계: 단계 (a)에서 결정된 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률

수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준).

[0575] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이고, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 투여하는 것을 포함하되, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 참조 면역-점수 발현 수준 초과인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 결정되었다 (예를 들어, PD-L1 축 결합 길항제 요법 또는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법에 의한 하나 이상의 치료를 받은 참조 모집단 (예를 들어, 암을 가지고 있지 않는 개체의 모집단 또는 암을 가지고 있는 개체 (예를 들어, 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자의 모집단)에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 약 최상위 99번째 백분위수 (약 1% 유병률 수준 이상), 약 최상위 95번째 백분위수 (약 5% 유병률 수준 이상), 약 최상위 90번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 85번째 백분위수 (약 15% 유병률 수준 이상), 약 최상위 80번째 백분위수 (약 20% 유병률 수준 이상), 약 최상위 75번째 백분위수 (약 25% 유병률 수준 이상), 약 최상위 70번째 백분위수 (약 30% 유병률 수준 이상), 약 최상위 65번째 백분위수 (약 35% 유병률 수준 이상), 약 최상위 60번째 백분위수 (약 40% 유병률 수준 이상), 약 최상위 55번째 백분위수 (약 10% 유병률 수준 이상), 약 최상위 50번째 백분위수 (약 50% 유병률 수준 이상), 약 최상위 45번째 백분위수 (약 55% 유병률 수준 이상), 약 최상위 40번째 백분위수 (약 60% 유병률 수준 이상), 약 최상위 35번째 백분위수 (약 65% 유병률 수준 이상), 약 최상위 30번째 백분위수 (약 70% 유병률 수준 이상), 약 최상위 25번째 백분위수 (약 75% 유병률 수준 이상), 약 최상위 20번째 백분위수 (약 80% 유병률 수준 이상), 약 최상위 15번째 백분위수 (약 85% 유병률 수준 이상), 약 최상위 10번째 백분위수 (약 90% 유병률 수준 이상), 약 최상위 5번째 백분위수 (약 95% 유병률 수준 이상), 또는 약 최상위 1번째 백분위수 (약 99% 유병률 수준 이상)인 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준).

[0576] F. PD-L1 축 결합 길항제

[0577] PD-L1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제, 및 PD-L2 결합 길항제를 포함한다. PD-1 (프로그래밍된 사망 1)은 또한 당업계에서 “프로그래밍된 세포사 1,” “PDCD1,” “CD279,” 및 “SLEB2”로 칭한다. 예시적인 인간 PD-1은 UniProtKB/Swiss-Prot 수탁 번호 Q15116에 나타나 있다. PD-L1 (프로그래밍된 사망 리간드 1)은 또한 당업계에서 “프로그래밍된 세포사 1 리간드 1,” “PDCD1LG1,” “CD274,” “B7-H,” 및 “PDL1”로 칭한다. 예시적인 인간 PD-L1은 UniProtKB/Swiss-Prot 수탁 번호 Q9NZQ7.1에 나타나 있다. PD-L2 (프로그래밍된 사망 리간드 2)은 또한 당업계에서 “프로그래밍된 세포사 1 리간드 2,” “PDCD1LG2,” “CD273,” “B7-DC,” “Btdc,” 및 “PDL2”로 칭한다. 예시적인 인간 PD-L2은 UniProtKB/Swiss-Prot 수탁 번호 Q9BQ51에 나타나 있다. 일부 구현예에서, PD-1, PD-L1, 및 PD-L2는 인간 PD-1, PD-L1, 및 PD-L2이다. PD-1 축 결합 길항제는, 일부 사례에서, PD-1 결합 길항제, PD-L1 결합 길항제, 또는 PD-L2 결합 길항제일 수 있다.

[0578] (i) PD-L1 결합 길항제

[0579] 일부 사례에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 그것의 리간드 결합 파트너 중 하나 이상에의 결합을 억제한다. 다른 사례에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 PD-1에의 결합을 억제한다. 또 다른 사례에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 B7-1에의 결합을 억제한다. 일부 사례에서, PD-L1 결합 길항제는 PD-L1의 PD-1 및 B7-1 둘 모두에의 결합을 억제한다. 일부 사례에서, PD-L1 결합 길항제는 항체이다. 일부 사례에서, 본 항체는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: YW243.55.S70, MPDL3280A (아테졸리주맵), MDX-1105, MEDI4736 (더발루맵), 및

MSB0010718C (아벨루맵).

- [0580] 일부 사례에서, 항-PD-L1 항체는 단클론성 항체. 일부 사례에서, 항-PD-L1 항체는, Fab, Fab' -SH, Fv, scFv, 및 (Fab')₂ 단편으로 구성된 군으로부터 선택된 항체 단편이다. 일부 사례에서, 항-PD-L1 항체는 인간화된 항체이다. 일부 사례에서, 항-PD-L1 항체는 인간 항체이다. 일부 사례에서, 본 명세서에 기재된 항-PD-L1 항체는 인간 PD-L1에 결합한다. 일부 특정 사례에서, 항-PD-L1 항체는 하기이다: 아테졸리주맵 (CAS 등록번호: 1422185-06-5). 아테졸리주맵 (Genentech)은 MPDL3280A로도 알려지다.
- [0581] 일부 사례에서, 항-PD-L1 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 (HVR-H)을 포함하되,
- [0582] (a) 상기 HVR-H1 서열은 하기이고: GFTFSDSWIH (서열번호: 9);
- [0583] (b) 상기 HVR-H2 서열은 하기이고: AWISPYGGSTYYADSVKG (서열번호: 10); 그리고
- [0584] (c) 상기 HVR-H3 서열은 하기이다 RHWPGGFDY (서열번호: 11).
- [0585] 일부 사례에서, 항-PD-L1 항체는 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 (HVR-L)을 추가로 포함하되,
- [0586] (a) 상기 HVR-L1 서열은 하기이고: RASQDVSTAVA (서열번호: 12);
- [0587] (b) 상기 HVR-L2 서열은 하기이고: SASFLYS (서열번호: 13); 및
- [0588] (c) 상기 HVR-L3 서열은 하기이다: QQYLYHPAT (서열번호: 14).
- [0589] 일부 사례에서, 항-PD-L1 항체는 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하되,
- [0590] (a) 상기 중쇄 가변성 (VH) 영역 서열은 하기의 아미노산 서열을 포함한다: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP GGFYWGQGLTVTVSS (서열번호: 15); 및
- [0591] (b) 상기 경쇄 가변성 (VL) 영역 서열은 하기의 아미노산 서열을 포함한다: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGT KVEIKR (서열번호: 16).
- [0592] 일부 사례에서, 항-PD-L1 항체는 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하되,
- [0593] (a) 상기 중쇄는 하기의 아미노산 서열을 포함한다: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWP GGFYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호: 17); 및
- [0594] (b) 상기 경쇄는 하기의 아미노산 서열을 포함한다: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFVSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPPREAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (서열번호: 18).
- [0595] 일부 사례에서, 항-PD-L1 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기를 포함하는 VH 도메인: 하기 또는 그 서열에 대해 적어도 95% 서열 동일성 (예를 들어, 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열: (서열번호: 15); (b) 하기를 포함하는 VL 도메인: 하기 또는 그 서열에 대해 적어도 95% 서열 동일성 (예를 들어, 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열: (서열번호: 16); 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 도메인 및 (b)에서와 같은 VL 도메인. 다른 사례에서, 항-PD-L1 항체는 YW243.55.S70, MDX-1105, MEDI4736 (더발루맵), 및 MSB0010718C (아벨루맵)로 구성된 군으로부터 선택된다. 항체 YW243.55.S70은, 하기에 기재된 항-PD-L1이다: PCT 공개번호 WO 2010/077634.MDX-1105 (BMS-936559으로도 알려짐)은, 하기에 기재된 항-PD-L1 항체이다: PCT 공개번호 WO 2007/005874.MEDI4736 (더발루맵)은, 하기에 기재된 항-PD-L1 단클론성 항체이다: PCT 공개번호 WO 2011/066389 및 U.S. 공보 번호 2013/034559. 본 발명의 방법에서 유용한 항-PD-L1 항체, 및 이의 제조 방법의 예는 하기에 기재되어 있다: PCT 공개번호 WO 2010/077634,

WO 2007/005874, 및 WO 2011/066389, 및 또한 U.S.특허 번호 8,217,149, 및 U.S. 공보 번호 2013/034559 (이는 본 명세서에 참고로 편입됨).

[0596] (ii) PD-1 결합 길항제

[0597] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제는 PD-1 결합 길항제이다. 예를 들어, 일부 사례에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 그것의 리간드 결합 파트너 중 하나 이상에의 결합을 억제한다. 일부 사례에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 PD-L1에의 결합을 억제한다. 다른 사례에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 PD-L2에의 결합을 억제한다. 또 다른 사례에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 PD-L1 및 PD-L2 둘 모두에의 결합을 억제한다. 일부 사례에서, PD-1 결합 길항제는 항체이다. 일부 사례에서, 본 항체는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: MDX 1106 (니볼루맵), MK-3475 (렘브롤리주맵), CT-011 (피딜리주맵), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001, REGN2810, 및 BGB-108. 일부 사례에서, PD-1 결합 길항제는, Fc-융합 단백질이다. 예를 들어, 일부 사례에서, Fc-융합 단백질은 AMP-224.

[0598] 추가 양태에서, 본 발명은 약제의 제조 또는 준비에서 PD-L1 축 결합 길항제의 용도를 제공한다. 일 구현예에서, 약제는 암의 치료를 위한 것이다. 추가 구현예에서, 약제는 암을 치료하는 방법을 위한 것이고, 상기 방법은 신장암 (예를 들어, 신장 세포 암종 (RCC), 예를 들어, 진전된 RCC 또는 전이성 RCC (mRCC), 예를 들어, 이전에 미치료된 진전된 RCC 또는 mRCC)를 앓고 있는 환자에게 약제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 하나의 그와 같은 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 예를 들어, 아래에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 추가의 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0599] 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 그것의 리간드 결합 파트너에의 결합을 억제하는 분자이다. 구체적인 양태에서 PD-1 리간드 결합 파트너는 PD-L1 및/또는 PD-L2이다. 또 다른 구현예에서, PD-L1 결합 길항제는 결합PD-L1의 그것의 결합 리간드에의 결합을 억제하는 분자이다. 구체적인 양태에서, PD-L1 결합 파트너는 PD-1 및/또는 B7-1이다. 또 다른 구현예에서, PD-L2 결합 길항제는 PD-L2의 그것의 리간드 결합 파트너에의 결합을 억제하는 분자이다. 구체적인 양태에서, PD-L2 결합 리간드 파트너는 PD-1이다. 길항제는 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합 단백질, 또는 올리고펩타이드일 수 있다.

[0600] 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는, 예를 들어, 아래에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체 (예를 들어, 인간 항체, 인간화된 항체, 또는 키메라 항체)이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 MDX-1106 (니볼루맵), MK-3475 (렘브롤리주맵), CT-011 (피딜리주맵), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001, REGN2810, 및 BGB-108 로 구성된 군으로부터 선택된다. MDX-1106 (MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558, 또는 니볼루맵으로도 알려짐) 은 WO2006/121168에 기재된 항-PD-1 항체이다. MK-3475 (렘브롤리주맵 또는 람브롤리주맵으로도 알려짐)은 WO 2009/114335 에 기재된 항-PD-1 항체이다. CT-011 (hBAT, hBAT-1 또는 피딜리주맵으로도 알려짐)은 WO 2009/101611 에 기재된 항-PD-1 항체이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는, 면역부착소 (예를 들어, 불변 영역 (예를 들어, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합부를 포함하는 면역부착소)이다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 AMP-224이다. AMP-224 (B7-DCIg으로도 알려짐)은 WO 2010/027827 및 WO 2011/066342에 기재된 PD-L2-Fc 융합 가용성 수용체이다.

[0601] 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 MDX-1106이다. “MDX-1106”의 대체 명칭은 MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558, 및 니볼루맵을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 하기이다: 니볼루맵 (CAS 등록번호: 946414-94-4). 또 추가의 구현예에서, 하기를 포함하는 단리된 항-PD-1 항체가 제공된다: 하기로부터의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역: 서열번호: 19 및/또는 하기로부터의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역: 서열번호: 20.

[0602] 또 추가의 구현예에서, 중쇄 및/또는 경쇄 서열을 포함하는 단리된 항-PD-1 항체가 제공되며,

[0603] (a) 상기 중쇄 서열은 하기의 중쇄 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는다: QVQLVESGGGVVQPGSLRLDCKASGITFSNSGMHVVQRAPGKLEWVAVIYWDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNLSRAEDTAVYYCATNDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVHDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SSKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (서열번호: 19), 및

[0604] (b) 상기 경쇄 서열은 하기의 경쇄 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는다:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVMFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC (서열번호: 20).

(iii) 치환, 삽입, 및 결실 변이체

특정 사례에서, 본 발명의 방법, 조성물 및/또는 키트에 사용하기 위해 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항-PD-L1 항체(예를 들어, 아테졸리주맵(MPDL3280A) 변이체)가 제공된다. 치환형 돌연변이 유발에 대한 관심 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환은 "바람직한 치환"이라는 제목하에 표 5에 제시되어 있다. 보다 실질적인 변화가 "예시적인 치환"이라는 제목하에 표 5에, 그리고 아미노산 측쇄 부류와 관련하여 하기에 추가로 기재된 바와 같이 제공된다. 아미노산 치환은 관심 항체에 도입될 수 있고, 생성물은 원하는 활성, 예를 들어 유지/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 스크리닝될 수 있다.

표 5: 예시적인 및 바람직한 아미노산 치환

최초 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala(A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg(R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn(N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp(D)	Glu; Asn	Glu
Cys(C)	Ser; Ala	Ser
Gln(Q)	Asn; Glu	Asn
Glu(E)	Asp; Gln	Asp
Gly(G)	Ala	Ala
His(H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile(I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노를류신	Leu
Leu(L)	노를류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys(K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met(M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe(F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro(P)	Ala	Ala
Ser(S)	Thr	Thr
Thr(T)	Val; Ser	Ser
Trp(W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr(Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val(V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노를류신	Leu

아미노산은 일반적인 측쇄 특성에 따라 그룹화될 수 있다:

(1) 소수성: 노를류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

(2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

(3) 산성: Asp, Glu;

(4) 염기성: His, Lys, Arg;

(5) 사슬 배양에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro;

(6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

비-보존적 치환은 이러한 부류 중 하나의 구성원을 다른 부류로 교환하는 것을 수반할 것이다.

한 유형의 치환형 변이체는 모체 항체(예를 들어, 인간화된 또는 인간 항체)의 하나 이상의 초가변 영역 잔기를 치환하는 것을 포함한다. 일반적으로, 추가 연구를 위해 선택된 생성된 변이체(들)는 모체 항체에 비해 특정 생물학적 특성(예를 들어, 친화도 증가, 면역원성 감소)에서 변형(예를 들어, 개선)을 가질 것이며/또는 실질적으로 모 항체의 유지된 특정 생물학적 특성을 가질 것이다. 예시적인 치환 변이체는 예를 들어 본 명세서에 기재

된 것과 같은 파아지 디스플레이-기반 친화도 성숙 기술을 사용하여 편리하게 생성될 수 있는 친화도 성숙된 항체이다. 간단히 말해서, 하나 이상의 HVR 잔기가 돌연변이되고, 변이체 항체가 파아지 상에 표시되고, 특정 생물학적 활성(예를 들어, 결합 친화도)에 대해 선별된다.

[0617] 예를 들어, 항체 친화성을 개선하기 위해 HVR에서 변경(예를 들어, 치환)이 이루어질 수 있다. 이러한 변경은 HVR "핫스팟", 즉 체세포 성숙 과정 동안 고주파에서 돌연변이를 겪는 코돈에 의해 암호화된 잔기(예를 들어, Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207: 179-196(2008) 참고), 및/또는 항원과 접촉하여, 생성된 변이체 VH 또는 VL이 결합 친화도에 대해 시험되는, 잔기에서 이루어질 수 있다. 이차 라이브러리로부터 구성 및 재선택에 의한 친화도 성숙은 예를 들어 Hoogenboom 등 분자 생물학 방법 178: 1-37(O'Brien 등, ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))에 기재되어 있다. 친화도 성숙의 일부 구현예에서, 임의의 다양한 방법(예를 들어, 오류유발 PCR, 사슬 서플링 또는 올리고뉴클레오타이드-지정 돌연변이유발)에 의해 성숙시키기 위해 선택된 가변 유전자에 다양성이 도입된다. 그런 다음 이차 라이브러리가 작성된다. 이어서, 라이브러리가 스크리닝되어, 원하는 친화도를 갖는 임의의 항체 변이체를 확인한다. 다양성을 도입하는 다른 방법은 여러 HVR 잔기(예를 들어, 한 번에 4-6개 잔기)가 무작위화된 HVR-지향 접근법을 포함한다. 항원 결합에 관여하는 HVR 잔기는 예를 들어 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 사용하여 구체적으로 확인될 수 있다. CDR-H3 및 CDR-L3은 특히 종종 표적화된다.

[0618] 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 그러한 변경이 항체가 항원에 결합하는 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한, 하나 이상의 HVR 내에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 결합 친화도를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변경(예를 들어, 본 명세서에 제공된 바와 같은 보존적 치환)이 HVR에서 이루어질 수 있다. 이러한 변경은 예를 들어 HVR내 항원 접촉 잔기의 외부에 있을 수 있다. 상기 제공된 변이체 VH 및 VL 서열의 특정 구현예에서, 각각의 HVR은 변경되거나, 1개, 2개 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 함유한다.

[0619] 돌연변이유발을 표적화할 수 있는 항체의 잔기 또는 영역의 확인을 위한 유용한 방법은 Cunningham and Wells(1989) Science, 244: 1081-1085에 기재된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 불린다. 이 방법에서, 표적 잔기의 잔기 또는 그룹(예를 들어, Arg, Asp, His, Lys 및 Glu와 같은 하전된 잔기)을 확인하고, 중성 또는 음으로 하전된 아미노산(예를 들어, 알라닌 또는 폴리알라닌)으로 치환되어, 항체와 항원의 상호작용이 영향을 받는지 여부를 결정한다. 초기 치환에 대한 기능적 민감성을 나타내는 아미노산 위치에 추가 치환이 도입될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 항체와 항원 사이의 접점을 식별하기 위한 항원-항체 복합체의 결정 구조. 이러한 접촉 잔기 및 인접 잔기는 치환 후보로서 표적화되거나 제거될 수 있다. 변이체는 원하는 특성을 포함하고 있는지 확인하기 위해 선별될 수 있다.

[0620] 아미노산 서열 삽입은 하나 또는 다수의 아미노산 잔기의 서열내 삽입뿐만 아니라 하나의 잔기에서 수백 또는 그 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩타이드까지의 길이 범위의 아미노-말단 및/또는 카복실-말단 융합을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 효소(예를 들어, ADEPT의 경우) 또는 폴리펩타이드에의 항체의 N- 또는 C-말단에 대한 융합을 포함한다.

[0621] (iv) 당화 변이체

[0622] 일부 사례에서, 항-PD-L1 항체(예를 들어, 아테졸리주맙(MPDL3280A)) 변이체는 이중특이적 항체가 당화되는 정도를 증가시키거나 감소시키도록 변형되었다. 항-PD-L1 항체, *예를 들어, 아테졸리주맙(MPDL3280A)에 당화 부위의 첨가 또는 결실은 하나 이상의 당화 부위가 생성 또는 제거되도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성될 수 있다.

[0623] 이중특이적 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우, 이에 부착된 탄수화물이 변경될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생성된 천연 항체는 일반적으로 N-결합에 의해 Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에 부착된 분지형, 바이안테너리 올리고당을 포함한다. 예를 들어, Wright 등 TIBTECH 15: 26-32(1997)을 참고한다. 올리고당은 다양한 탄수화물, 예를 들어, 만노스, N-아세틸 글루코사민(GlcNAc), 갈락토스 및 시알산뿐만 아니라 바이안테너리 올리고당 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체에서 올리고당의 변형은 특정한 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 생성하기 위해 이루어질 수 있다.

[0624] 일부 사례에서, 항-PD-L1 항체(예를 들어, 아테졸리주맙(MPDL3280A)) 변이체는 Fc 영역에 (직접 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 결여된 탄수화물 구조를 갖는다. 예를 들어, 이러한 항체에서 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코스의 양은 예를 들어, WO 2008/077546에 기재된

바와 같이 MALDI-TOF 질량 분석법에 의해 측정된, Asn 297에 부착된 모든 당구조(예를 들어, 복합체, 하이브리드 및 높은 만노스 구조)의 합계에 대한 Asn297의 당 사슬 내의 푸코스의 평균 양을 계산함으로써 결정된다. Asn297은 Fc 영역에서 약 297 위치에 위치한 아스파라긴 잔기(Fc 영역 잔기의 EU 넘버링)를 지칭하고; 그러나, Asn297은 또한 항체의 작은 서열 변이로 인해 위치 297의 상류 또는 하류, 즉 위치 294와 300 사이에 약 ± 3개의 아미노산에 위치할 수 있다. 이러한 푸코실화 변이체는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 공개 번호 US 2003/0157108(Presta, L.); US 2004/0093621(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)을 참고한다. "탈푸코실화" 또는 "푸코스-결핍된" 항체 변이체와 관련된 공보의 예는 하기를 포함한다: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO 2005/053742; WO 2002/031140; Okazaki 등 J. Mol. Biol. 336:1239-1249(2004); Yamane-Ohnuki 등 Biotech.Bioeng.87:614(2004). 탈푸코실화된 항체를 생산할 수 있는 세포주의 예는 하기를 포함한다: 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포(Ripka 등 Arch.Biochem.Biophys.249: 533-545(1986); 미국 특허 출원 번호 US 2003/0157108 A1, Presta, L; 및 WO 2004/056312 A1, Adams 등, 특허 실시예 11), 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실 전달효소 유전자, FUT8, 녹아웃 CHO 세포(예를 들어, Yamane-Ohnuki 등 Biotech.Bioeng.87:614(2004); Kanda, Y. 등, Biotechnol.Bioeng., 94(4):680-688(2006); 및 WO 2003/085107 참고).

[0625] 상기를 고려하여, 일부 사례에서, 본 발명의 방법은 분별된, 용량-단계적 확대 투여 레지멘의 맥락에서 대상체에게 무당화 부위 돌연변이를 포함하는 항-PD-L1 항체(예를 들어, 아테졸리주맵(MPDL3280A)) 변이체를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 사례에서, 무당화 부위 돌연변이는 이중특이적 항체의 효과기 기능을 감소시킨다. 일부 사례에서, 무당화 부위 돌연변이는 치환 돌연변이이다. 일부 사례에서, 이중특이적 항체는 효과기 기능을 감소시키는 Fc 영역에 치환 돌연변이를 포함한다. 일부 사례에서, 치환 돌연변이는 아미노산 잔기 N297, L234, L235 및/또는 D265(EU 넘버링)에 있다. 일부 사례에서, 치환 돌연변이는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: N297G, N297A, L234A, L235A, D265A, 및 P329G. 일부 사례에서, 치환 돌연변이는 아미노산 잔기 N297에 있다. 바람직한 구현예에서, 치환 돌연변이는 N297A이다.

[0626] 다른 사례에서, 이등분한 올리고당을 갖는 이중특이적 항체 변이체는 본 발명의 방법에 따라 사용되며, 예를 들어, 항체의 Fc 영역에 부착된 바이안테너리 올리고당이 GlcNAc에 의해 이등분된다. 이러한 항체 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체의 예는 예를 들어 하기에 기재되어 있다: WO 2003/011878(Jean-Mairet 등); 미국 특허 제6,602,684호(Umana 등); 및 US 2005/0123546(Umana 등). Fc 영역에 부착된 올리고당에서 적어도 하나의 갈락토스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 제공된다. 이러한 항체 변이체는 개선된 CDC 기능을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체는 예를 들어 하기에 기재되어 있다: WO 1997/30087(Patel 등); WO 1998/58964 (Raju, S.); 및 WO 1999/22764 (Raju, S.).

[0627] (v) Fc 영역 변이체

[0628] 일부 사례에서, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 이중특이적 항체의 Fc 영역(즉, Fc 영역 변이체(예를 들어, US 2012/0251531 참조))으로 도입된 하나 이상의 아미노산 변형을 갖는 아테졸리주맵(MPDL3280A) 변이체는 본 발명의 방법에 따라 암(예를 들어, 전립선 암, 예를 들어, CRPC, 예를 들어, mCRPC 또는 국소적으로 국한된, 수술 불가능한 CRPC)을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다. Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에 아미노산 변형(예를 들어, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열(예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0629] 일부 사례에서, 이중특이적 Fc 영역 항체 변이체는 일부 효과기 기능을 갖지만, 모든 효과기 기능을 갖는 것은 아니므로 생체 내에서 항체의 반감기가 중요하지만 특정 효과기 기능(예컨대 보체 및 ADCC)이 불필요하거나 유해한 적용에 바람직한 후보가 된다. CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인하기 위해 시험관내 및/또는 생체 내 세포독성 검정이 수행될 수 있다. 예를 들어, Fc 수용체(FcR) 결합 검정은 항체가 FcγR 결합이 결여되어(따라서 ADCC 활성이 결여될 수 있음), FcRn 결합 능력을 보유하도록 수행될 수 있다. ADCC, NK 세포를 매개하기 위한 일차 세포는 FcγRIII 만을 발현하는 반면, 단핵구는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII을 발현한다. 조혈 세포에서의 FcR 발현은 하기의 464페이지 상의 표 3에 요약되어 있다: Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991). 관심 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 검정의 비-제한적인 예는 하기에 기재되어 있다: 미국특허 번호 제5,500,362호(예를 들어, Hellstrom, I. 등 Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063(1986) 참고) 및 Hellstrom, I 등, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502(1985); 제 5,821,337호(Bruggemann, M. 등, J. Exp. Med. 166:1351-1361(1987) 참고). 대안적으로, 비-방사성 검정 방법

이 사용될 수 있다(예를 들어, 유세포측정을 위한 ACT1™ 비-방사성 세포독성 검정(CellTechnology, Inc. Mountain View, CA; 및 CYTOTOX96® 비-방사성 세포독성 검정 (Promega, Madison, WI) 참고. 상기 검정에 유용한 효과기 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 자연 살해(NK) 세포를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로, 관심 분자의 ADCC 활성은 생체내, 예를 들어 Clynes 등 Proc. Nat' l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)에 개시된 동물 모델에서 평가될 수 있다. 항체가 C1q에 결합할 수 없고, 따라서 CDC 활성이 결여되어 있음을 확인하기 위해 C1q 결합 검정이 또한 수행될 수도 있다. 예를 들어, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402의 C1q 및 C3c 결합 ELISA를 참고한다. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 검정이 수행될 수 있다(예를 들어, Gazzano-Santoro 등 J. Immunol. Methods 202: 163(1996); Cragg, M.S. 등 Blood. 101: 1045-1052(2003); Cragg, M.S. M.J. Glennie Blood. 103: 2738-2743(2004)). FcRn 결합 및 생체내 청소능/반감기 결정은 또한 당해 분야에 알려진 방법을 사용하여 수행될 수 있다(예를 들어, Petkova, S.B. 등 Int' l. Immunol. 18(12): 1759-1769 (2006)).

[0630] 효과기 기능이 감소된 항체는 하나 이상의 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329의 치환을 갖는 항체를 포함한다(미국특허 번호 제6,737,056호 및 제8,219,149호). 이러한 Fc 돌연변이체는 잔기 265 및 297이 알라닌으로 치환된 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 포함하여, 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2개 이상에서 치환된 Fc 돌연변이체를 포함한다(미국 특허 번호 제7,332,581호 및 제8,219,149호).

[0631] 특정 사례에서, 항체내 야생형 인간 Fc 영역의 위치 329의 프롤린은 글리신 또는 아르기닌으로, 또는 FcγRIII의 Fc의 프롤린 329 및 트립토판 잔기 Trp 87 및 Trp 110 사이에 형성된 Fc/Fcγ 수용체 계면 내에서 프롤린 샌드 위치를 파괴하기에 충분히 큰 아미노산 잔기로 치환된다(Sondermann 등 Nature. 406, 267-273(2000)). 특정 구현예에서, 이중특이적 항체는 적어도 하나의 추가 아미노산 치환을 포함한다. 일 구현예에서, 추가의 아미노산 치환은 S228P, E233P, L234A, L235A, L235E, N297A, N297D, 또는 P331S이며, 또 다른 구현예에서 적어도 하나의 추가 아미노산 치환은 인간 IgG1 Fc 영역의 L234A 및 L235A, 또는 인간 IgG4 Fc 영역의 S228P 및 L235E이며(예를 들어, US 2012/0251531 참고), 또 다른 구현예에서 적어도 하나의 추가 아미노산 치환은 인간 IgG1 Fc 영역의 L234A 및 L235A 및 P329G이다.

[0632] FcR에 대한 개선 또는 감소된 결합을 갖는 특정 항체 변이체가 기재되어 있다. (예를 들어, 미국특허 번호 제6,737,056호; WO 2004/056312, 및 Shields 등, J. Biol. Chem.9(2):6591-6604(2001). 참고)

[0633] 특정 사례에서, 항-PD-L1 항체(예를 들어, 아테졸리주맙(MPDL3280A))는 ADCC를 개선시키는 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들어 Fc 영역의 위치 298, 333 및/또는 334에서의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다(잔기의 EU 넘버링).

[0634] 일부 사례에서, 예를 들어 하기에 기재된 바와 같이, 변경된(즉, 개선되거나 감소된) C1q 결합 및/또는 보체의 존적 세포독성(CDC)을 초래하는 변경이 Fc 영역에서 이루어진다: 미국 특허 번호 제6,194,551호, WO 99/51642 및 Idusogie 등 J. Immunol. 164:4178-4184(2000).

[0635] 모체 IgG를 태아에게 전이시키는 역할을 하는(Guyer 등, J. Immunol. 117:587(1976) 및 Kim 등 J. Immunol. 24:249(1994)), 반감기가 증가하고 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 결합이 개선된 항체가 US2005/0014934A1(Hinton 등)에 기재되어 있다. 이들 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 개선시키는 하나 이상의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 이러한 Fc 변이체는 하나 이상의 Fc 영역 잔기에서의 치환을 갖는 것들을 포함한다: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434, 예를 들어 Fc 영역 잔기 434의 치환(미국 특허 번호 제7,371,826호).

[0636] 또한 하기를 참조한다: Duncan & Winter, Nature 322: 738-40 (1988); 미국특허 번호 제5,648,260호; 미국특허 번호 제5,624,821호; 및 Fc 영역 변이체의 다른 예에 관한 WO 94/29351.

[0637] (vi) 시스템인 조작된 항체 변이체

[0638] 특정 구현예에서, 시스템인 조작된 항-PD-L1 항체, 예를 들어, "thioMAb"를 생성하는 것이 바람직할 수 있으며, 여기서 항체의 하나 이상의 잔기가 시스템인 잔기로 치환된다. 특정 구현예에서, 치환된 잔기는 항체의 접근가능한 부위에서 발생한다. 이들 잔기를 시스템인으로 치환함으로써, 반응성 티올 기는 항체의 접근가능한 위치에 배치되고 본 명세서에서 추가로 기재되는 바와 같이 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티와 같은 다른 모이어티에 항체를 접합시켜, 면역접합체를 생성하는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 하기 잔기 중 임의의 하나 이상이 하기로 치환될 수 있다: 시스템인:경쇄의 V205(Kabat 넘버링); 중쇄의 A118(EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400(EU 넘버링). 시스템인 조작된 항체는 예를 들어 하기에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다: 미국특

허 번호 제7,521,541호.

[0639] (vii) 다른 항체 유도체

[0640] 일부 사례에서, 항-PD-L1 항체(예를 들어, 아테졸리주맙(MPDL3280A))는 당해 기술에 공지되어 있고 용이하게 입수가능한 추가의 비-단백질성 모이어티를 함유하도록 변형될 수 있고, 본 명세서에 기재된 방법에 따라 상기 대상체에 투여된다. 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 수용성 폴리머를 비제한적으로 포함한다. 수용성 폴리머의 비-제한적인 예는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카복시메틸셀룰로스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산(단일중합체 또는 랜덤 공중합체), 및 텍스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 단일중합체, 프롤리(proly)프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리올(예를 들어, 글리세롤), 폴리비닐 알코올, 및 이들의 혼합물을 비제한적으로 포함한다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데하이드는 물에서의 안정성으로 인해 제조에 유리할 수 있다. 폴리머는 임의의 분자량을 가질 수 있고, 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 항체에 부착된 폴리머의 수는 다양할 수 있으며, 하나 이상의 폴리머가 부착된 경우, 이들은 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용되는 폴리머의 수 및/또는 유형은 개선될 항체의 특정 특성 또는 기능, 항체 유도체가 정의된 조건 등하에 하기 요법에서 사용될지 여부를 비제한적으로 포함하는 고려사항들에 기초하여 결정될 수 있다.

[0641] G. 투여

[0642] PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-1 항체)), 또는 본 명세서에 기재된 방법, 용도, 검정 및 키트에 사용된 이의 조성물은, 투여를 위해 제형화될 수 있거나, 예를 들어 정맥내로, 근육내로, 피하로, 진피내로, 경피로, 동맥내로, 복강내로, 병소내로, 두개내로, 관절내로, 전립선내로, 늑막내로, 기관내로, 척추강내로, 비강내로, 질내로, 직장내로, 국소적으로, 종양내로, 복막으로, 결막하로, 방광내로, 점막으로, 심막내로, 태줄내로, 안구내로, 안와내로, 경구로, 국부적으로, 경피로, 유리체내로 (예를 들어, 유리체내 주사에 의해), 점안액에 의해, 흡입에 의해, 주사로, 이식에 의해, 주입에 의해, 연속적 주입에 의해, 국소화된 관류 수영 표적 세포에 의해 직접적으로, 카테터에 의해, 세척에 의해, 크림내, 또는 지질 조성물내를 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법에 사용된 조성물은 또한 전신으로 또는 국소적으로 투여될 수 있다. 투여 방법은 다양한 인자(예를 들어, 투여되는 화합물 또는 조성물 및 치료되는 병태, 질환 또는 장애의 중증도)에 따라 달라질 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPDL3280A))는 정맥내로, 근육내로, 피하로, 국소적으로, 경구로, 경피로, 복강내로, 안와내로, 이식에 의해, 흡입에 의해, 척추강내로, 심실내로, 또는 비강내로 투여된다. 투여는 투여가 짧은지 만성적인지 여부에 따라 임의의 적합한 경로, 예를 들어 정맥내 또는 피하 주사와 같은 주사에 의한 것일 수 있다. 다양한 시점에 걸친 단일 또는 다중 투여, 볼러스 투여 및 펄스 주입을 비제한적으로 포함하는 다양한 투여 스케줄이 본원에서 고려된다.

[0643] PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPDL3280A)) 및 임의의 추가 치료제는 양호한 의료 실시와 일치하된 방식으로 제형화, 투약 및 투여될 수 있다. 이러한 맥락에서 고려할 인자는 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 포유동물, 개별 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄 및 의료 종사자에게 알려진 다른 인자를 포함한다. PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPDL3280A))는 반드시 그럴 필요는 없지만, 선택적으로 문제의 장애를 예방 또는 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 이상의 제제와 함께 제형화되고/되거나 함께 동반하여 투여될 수 있다. 이러한 다른 작용제의 유효량은 제형에 존재하는 PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPDL3280A))의 양, 장애 또는 치료의 유형 및 상기 논의된 다른 인자에 좌우된다. 이들은 일반적으로 본 명세서에 기재된 것과 동일한 투여량 및 투여 경로, 또는 본 명세서에 기재된 투여량의 약 1 내지 99%, 또는 임의의 투여량으로, 및 경험적으로/임상적으로 적절한 것으로 결정된 임의의 경로로 사용된다.

[0644] 암(예를 들어, 폐암(NSCLC), 방광암(UBC), 신장암(RCC) 또는 유방암(TNBC))의 예방 또는 치료를 위해, 본 명세서에 기재된 PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPDL3280A))의 적절한 투여량은 (단독으로 또는 하나 이상의 다른 추가의 치료제와 함께 사용될 때) 치료될 질환의 유형, 질환의 중증도 및 과정, PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPDL3280A))이 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지의 여부, 이전 요

법, 환자의 임상 이력 및 PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPD3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-1 항체))에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 좌우될 것이다. PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPD3280A))는 한꺼번에 또는 일련의 치료를 통해 환자에게 적합하게 투여된다. 하나의 전형적인 1일 투여량은 상기 언급된 인자에 따라 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 100 mg/kg 또는 그 이상일 수 있다. 상태에 따라 수일 또는 그 이상에 걸친 반복 투여의 경우, 원하는 질환 증상의 억제가 발생할 때까지 치료는 일반적으로 지속될 것이다. 상기 용량은 (예를 들어, 환자가 예를 들어, 약 2회 내지 약 20회, 또는 예를 들어, 약 6회 용량의 PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPD3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-1 항체))를 투여받도록) 간헐적으로, 예를 들어 매주 또는 3주마다 투여될 수 있다. 초기에 더 높은 부하 용량에 이어서, 하나 이상의 더 낮은 용량이 투여될 수 있다. 그러나, 다른 투여 요법이 유용할 수 있다. 이 요법의 진행은 종래의 기술 및 검정에 의해 쉽게 모니터링된다.

[0645] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))의 유효량은 약 60 mg 내지 약 5000 mg (예를 들어, 약 60 mg 내지 약 4500 mg , 약 60 mg 내지 약 4000 mg , 약 60 mg 내지 약 3500 mg , 약 60 mg 내지 약 3000 mg , 약 60 mg 내지 약 2500 mg , 약 650 mg 내지 약 2000 mg , 약 60 mg 내지 약 1500 mg , 약 100 mg 내지 약 1500 mg , 약 300 mg 내지 약 1500 mg , 약 500 mg 내지 약 1500 mg , 약 700 mg 내지 약 1500 mg , 약 1000 mg 내지 약 1500 mg , 약 1000 mg 내지 약 1400 mg , 약 1100 mg 내지 약 1300 mg , 약 1150 mg 내지 약 1250 mg , 약 1175 mg 내지 약 1225 mg , 또는 약 1190 mg 내지 약 1210 mg , 예를 들어, 약 1200 $\text{mg} \pm 5 \text{ mg}$, 약 1200 $\pm 2.5 \text{ mg}$, 약 1200 $\pm 1.0 \text{ mg}$, 약 1200 $\pm 0.5 \text{ mg}$, 약 1200 $\pm 0.2 \text{ mg}$, 또는 약 1200 $\pm 0.1 \text{ mg}$)일 수 있다. 일부 사례에서, 본 방법은 상기 개체에게 PD-L1 축 결합 길항제(예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 약 1200 mg (예를 들어, 약 1200 mg 또는 약 15 mg/kg 의 고정 용량)으로 투여하는 것을 포함한다.

[0646] 일부 사례에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여된 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))의 양은 약 0.01 내지 약 50 mg/kg 의 개체의 체중 (예를 들어, 약 0.01 내지 약 45 mg/kg , 약 0.01 mg/kg 내지 약 40 mg/kg , 약 0.01 mg/kg 내지 약 35 mg/kg , 약 0.01 mg/kg 내지 약 30 mg/kg , 약 0.1 mg/kg 내지 약 30 mg/kg , 약 1 mg/kg 내지 약 30 mg/kg , 약 2 mg/kg 내지 약 30 mg/kg , 약 5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg , 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg , 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg , 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg , 또는 약 12 mg/kg 내지 약 18 mg/kg , 예를 들어, 약 15 $\pm 2 \text{ mg/kg}$, 약 15 $\pm 1 \text{ mg/kg}$, 약 15 $\pm 0.5 \text{ mg/kg}$, 약 15 $\pm 0.2 \text{ mg/kg}$, 또는 약 15 $\pm 0.1 \text{ mg/kg}$)의 범위일 수 있다. 일부 사례에서, 본 방법은 상기 개체에게 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 약 15 mg/kg 으로 투여하는 것을 포함한다.

[0647] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 정맥내로 3주마다 (q3w) 1200 mg 로 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여된다. 용량은 단일 용량으로서 또는 다중 용량 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 7 초과)의 용량, 예컨대 주입으로서 투여될 수 있다. 일부 사례에서, 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여된 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 단독으로 또는 본 명세서에 기재된 추가의 치료제 (예를 들어, VEGF 길항제 (예를 들어, 베바시주맙) 및/또는 화학요법적 (예를 들어, 카보플라틴 및 파클리탁셀))과 함께, 4 내지 6 용량 (예를 들어, 3주마다)으로 투여될 수 있다. 병용 치료로 투여된 항체의 용량은 단일 치료와 비교하여 감소될 수 있다. 요법의 진행은 종래의 기술로 쉽게 모니터링된다. 일 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (예를 들어, MPDL3280A))은 암을 치료하기 위해 개체에게 단일요법으로서 투여된다. 다른 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (예를 들어, MPDL3280A))은 암을 치료하기 위해 개체에게 본 명세서에서 기재된 바와 같은 병용 요법으로서 투여된다.

[0648] H. 징후

[0649] 본 명세서에 기재된 방법 및 약제는 상기 개체에게 유효량의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 투여함으로써 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암

(예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC)을 가지고 있는 환자)을 치료하는데 유용하다. 예를 들어, 암은 폐암, 신장암, 방광암, 유방암, 결장직장암, 난소암, 췌장 암, 위 암종, 식도암, 중피종, 흑색종, 두경부암, 갑상선암, 육종, 전립선암, 교모세포종, 자궁경부암, 흉선 암종, 백혈병, 림프종, 골수종, 균상식육종, 머켈 세포 암, 또는 혈액성 악성종양일 수 있다.

[0650] 일부 사례에서, 상기 암은 폐암이다. 예를 들어, 폐암은 비-소세포 폐암 (NSCLC)일 수 있되, 이는 비제한적으로 국소적으로 진전된 또는 전이성 (예를 들어, IIIB기, IV기, 또는 재발성) NSCLC를 포함한다. 일부 사례에서, 폐암 (예를 들어, NSCLC)은 절제불가능/수술불가능한 폐암 (예를 들어, NSCLC)이다. 일부 사례에서, 폐암은 화학요법-미접촉 폐암 (예를 들어, 화학요법-미접촉 전이성 NSCLC (mNSCLC))이다. 일부 사례에서, 폐암은 비-편평상피 폐암 (예를 들어, 비-편평상피 mNSCLC)이다. 일부 사례에서, 폐암은 IV기 폐암 (예를 들어, IV기 mNSCLC)이다. 일부 사례에서, 폐암은 재발성 폐암 (예를 들어, 재발성 mNSCLC)이다. 일부 사례에서, 폐암 (예를 들어, NSCLC)을 가지고 있는 환자는 EGFR 또는 ALK 게놈 변형을 갖는다. 일부 사례에서, EGFR 또는 ALK 게놈 변형을 갖는 폐암을 가지고 있는 환자는 하나 이상의 승인된 티로신 키나제 억제제 (TKI)에 의한 질환 진행/치료 불내성을 갖는다.

[0651] 일부 사례에서, 암은 방광암일 수 있다. 예를 들어, 방광암은 비-근육 침습성 요상피 방광암, 근육-침습성 요상피 방광암, 또는 전이성 요상피 방광암을 비제한적으로 포함하는 요상피 방광암 (UBC)일 수 있다. 일부 사례에서, 요상피 방광암은 전이성 요상피 방광암이다.

[0652] 일부 사례에서, 암은 신장암일 수 있다. 예를 들어, 신장암은 신장 세포 암종 (RCC)일 수 있되, 이는 I기 RCC, II기 RCC, III기 RCC, IV기 RCC, 또는 재발성 RCC을 포함한다.

[0653] 일부 사례에서, 암은 유방암일 수 있다. 일부 사례에서, 유방암은 삼중-음성 유방암일 수 있다. 예를 들어, 유방암은 삼중-음성 유방암, 에스트로겐 수용체-양성 유방암, 에스트로겐 수용체-양성/HER2-음성 유방암, HER2-음성 유방암, HER2-양성 유방암, 에스트로겐 수용체-음성 유방암, 프로게스테론 수용체-양성 유방암, 또는 프로게스테론 수용체-음성 유방암일 수 있다.

[0654] 일부 사례에서, 암, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 암을 가지고 있는 개체는, 암에 대해 이전에 치료되지 않았다. 예를 들어, 암을 가지고 있는 개체는 PD-L1 축 결합 길항제 요법 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))을 이전에 받지 않았다.

[0655] 일부 사례에서, 암을 가지고 있는 개체는 암에 대해 이전에 치료받았다. 일부 사례에서, 암을 가지고 있는 개체는 비-PD-L1 축 결합 길항제 요법 (예를 들어, 항-암 요법 (예를 들어, 세포독성 약물, 성장-억제제, 방사선 요법, 항-혈관신생제, 또는 이들의 조합))를 포함하는 치료를 이전에 받지 않았다.

[0656] I. 병용 요법

[0657] 본 명세서에 기재된 방법 중 임의의 것에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 유효량의 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 투여될 수 있다. 적합한 추가의 치료제는, 예를 들어, 항-신생물성제제, 화학치료제, 성장 억제제, 세포독성 약물, 방사선요법, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0658] 일부 사례에서, 본 방법은 추가로, 상기 환자에게 유효량의 하나 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 사례에서, 추가의 치료제는 세포독성 약물, 화학치료제, 성장-억제제, 방사선 요법제, 항-혈관신생제, 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 화학요법 또는 화학치료제 과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 방사선 요법제 과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 표적 요법 또는 표적화된 치료제 과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 면역요법 또는 면역치료적 제제, 예를 들어 단클론성 항체 과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, 추가의 치료제는, 활성화 공통자극 분자에 대항하여 지향된 효능제이다. 일부 사례에서, 추가의 치료제는, 억제성 공통자극 분자에 대항하여 지향된 길항제이다.

[0659] 상기에서 언급된 그와 같은 병용 요법은 병용 투여 (여기서 2종 이상의 치료제는 동일 또는 개별의 제형 내에

포함됨), 및 별개의 투여를 포함한다, 이 경우에, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))의 투여는 추가의 치료제 또는 제제의 투여 전에, 동시에, 및/또는 그 다음에 일어날 수 있다. 일 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))의 투여 및 추가의 치료제의 투여는 서로 약 1개월 내에, 또는 약 1, 2 또는 3 주 내에, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 일 내에 일어난다.

[0660] 이론에 의해 구속되기를 바라지 않으면서, 활성화 공통자극 분자의 촉진 또는 음성 공통자극 분자의 억제에 의한 T-세포 자극의 향상은 종양 세포사를 촉진함으로써 암을 치료하거나 그 진행을 느리게할 수 있는 것으로 생각된다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 활성화 공통자극 분자에 대하여 지향된 효능제 과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, 활성화 공통자극 분자를 CD40, CD226, CD28, OX40, GITR, CD137, CD27, HVEM, 또는 CD127를 포함할 수 있다. 일부 사례에서, 활성화 공통자극 분자에 대하여 지향된 효능제는, CD40, CD226, CD28, OX40, GITR, CD137, CD27, HVEM, 또는 CD127에 결합하는 효능제 항체이다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 억제성 공통자극 분자에 대하여 지향된 길항제 과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, 억제성 공통자극 분자는 CTLA-4 (CD152로도 알려짐), TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO, TIGIT, 마이카/B, 또는 아르기나제를 포함할 수 있다. 일부 사례에서, 억제성 공통자극 분자에 대하여 지향된 길항제는, CTLA-4, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, B7-H3, B7-H4, IDO, TIGIT, 마이카/B, 또는 아르기나제에 결합하는 길항제 항체이다.

[0661] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 CTLA-4 (CD152로도 알려짐) 에 대하여 지향된 길항제, 예를 들어, 차단 항체 과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 이필리무맙 (MDX-010, MDX-101, 또는 YERVOY®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 트레멜리무맙 (틸실리무맙 또는 CP-675,206로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 B7-H3 (CD276로도 알려짐)에 대하여 지향된 길항제, 예를 들어, 차단 항체과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 MGA271과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 TGF-베타, 예를 들어, 메텔리무맙 (CAT-192로도 알려짐), 프레슬리무맙 (GC1008로도 알려짐), 또는 LY2157299에 대하여 지향된 길항제과 공조하여 투여될 수 있다.

[0662] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 키메라 항원 수용체 (CAR)을 발현시키는 T-세포 (예를 들어, 세포독성 T-세포 또는 CTL)의 입양 전달을 포함하는 치료 과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 우세한-음성 TGF 베타 수용체, 예를 들어, 우세한-음성 TGF 베타 유형 II 수용체를 포함하는 T-세포의 입양 전달을 포함하는 치료 과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 HERCREEM 프로토콜 (참고, 예를 들어, ClinicalTrials.gov 식별자 NCT00889954)을 포함하는 치료 과 공조하여 투여될 수 있다.

[0663] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 CD137 (TNFRSF9, 4-1BB, 또는 ILA로도 알려짐), 예를 들어, 활성화 항체에 대하여 지향된 효능제과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 우렐루맙 (BMS-663513로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 CD40에 대하여 지향된 효능제, 예를 들어, 활성화 항체과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 CP-870893과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 CP-870893과 공조하여 투여될 수 있다.

들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 OX40 (CD134로도 알려짐)에 대항하여 지향된 효능제, 예를 들어, 활성화 항체과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 항-OX40 항체 (예를 들어, AgonOX)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 CD27에 대항하여 지향된 효능제, 예를 들어, 활성화 항체과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 CDX-1127과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 인돌아민-2,3-디옥시게나제 (IDO)에 대항하여 지향된 길항제 과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, IDO 길항제는 1-메틸-D-트립토판 (1-D-MT로도 알려짐)이다.

[0664]

일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 항체-약물 콘주게이트와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, 항체-약물 콘주게이트 메르타신 또는 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)를 포함한다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 항-NaPi2b 항체-MMAE 콘주게이트 (DNIB0600A 또는 RG7599로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 트라스투주맵 엠탄신 (T-DM1, 아도-트라스투주맵 엠탄신, 또는 KADCYLA®로도 알려짐, Genentech)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 DMUC5754A과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 엔도텔린 B 수용체 (EDNBR)를 표적으로 하는 항체-약물 콘주게이트, 예를 들어, MMAE와 접합된 EDNBR에 대항하여 지향된 항체과 공조하여 투여될 수 있다.

[0665]

일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 항-혈관신생 제제과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 VEGF, 예를 들어, VEGF-A 에 대항하여 지향된 항체과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 베바시주맵 (AVASTIN®로도 알려짐, Genentech)과 공조하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)은 베바시주맵과 함께 투여될 수 있다. 추가 사례에서, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 베바시주맵 및 하나 이상의 화학치료제 (예를 들어, 카보플라틴 및/또는 파클리탁셀) 와 함께 투여될 수 있다. 특정 사례에서, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 베바시주맵, 카보플라틴, 및 파클리탁셀 와 함께 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 안지오프로이오텐 2 (Ang2로도 알려짐)에 대항하여 지향되니 항체과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 MEDI3617과 공조하여 투여될 수 있다.

[0666]

PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))와 공조하여 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여된 VEGF 길항제 (예를 들어, 베바시주맵)은 약 0.01 내지 약 50 mg/kg의 개체의 체중 (예를 들어, 약 0.01 내지 약 45 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 12 mg/kg 내지 약 18 mg/kg, 예를 들어, 약 15 ± 2 mg/kg, 약 15 ± 1 mg/kg, 약 15 ± 0.5 mg/kg, 약 15 ± 0.2 mg/kg, 또는 약 15 ± 0.1 mg/kg)의 범위일 수 있다. 예를 들어, 일부 사례에서, 본 방법은 상기 개체에게 약 1200 mg의 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 약 15 mg/kg의 개체의 체중의 VEGF 길항제 (예를 들어, 베바시주맵)와 공조하여 투여하는 것을 포함한다. 본 방법은 추가로, 하나 이상의 화학치료제, 예컨대 카보플라틴 및/또는 파클리탁셀의 투여를 포함할 수 있다.

[0667]

일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A))은 항신생물성 제제과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항

제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 CSF-1R (M-CSFR 또는 CD115로도 알려짐)을 표적으로 하는 제제와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 항-CSF-1R (IMC-CS4로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 인터페론, 예를 들어 인터페론 알파 또는 인터페론 감마와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 로페론-A (재조합 인터페론 알파-2a로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 GM-CSF (재조합 인간 과립구 대식세포 집락 자극 인자, rhu GM-CSF, 사르그라마스티, 또는 LEUKINE®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 IL-2 (알데스류킨 또는 PROLEUKIN®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 IL-12와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 항체 표적화 CD20과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, 항체 표적화 CD20은 오비누투주맙 (GA101 또는 GAZYVA®로도 알려짐) 또는 리툽시맙이다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 항체 표적화 GITR과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, 항체 표적화 GITR은 TRX518이다.

[0668]

일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 암 백신과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, 암 백신은, 일부 사례에서 개인화된 펩타이드 백신인 펩타이드 암 백신 이다. 일부 사례에서 펩타이드 암 백신은 다가 긴 펩타이드, 다중-펩타이드, 펩타이드 각테일, 하이브리드 펩타이드, 또는 펩타이드-펄스 수지상 세포 백신이다 (참고, 예를 들어, Yamada 등, Cancer Sci. 104:14-21, 2013). 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 아주반트와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 TLR 효능제, 예를 들어, Poly-ICLC (HILTONOL®로도 알려짐), LPS, MPL, 또는 CpG ODN을 포함하는 치료와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 종양 괴사 인자 (TNF) 알파 (TNF- α)와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 IL-1과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 HMGB1과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 IL-10 길항제와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 IL-4 길항제와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 IL-13 길항제와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 HVEM 길항제와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 예를 들어, 아이코스-L, 또는 ICOS에 대항하여 지향된 효능적 항체의 투여에 의해 ICOS 효능제와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 치료 표적화 CX3CL1과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 치료 표적화 CXCL9과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 치료 표적화 CXCL10과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 치료 표적화 CCL5와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 LFA-1 또는 ICAM1 효능제와

공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 선택된 효능제와 공조하여 투여될 수 있다.

[0669]

일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 표적 요법과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 B-Raf의 억제제와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 베무라페닙 (ZELBORAF®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 다브라페닙 (TAFINLAR®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 에를로티닙 (TARCEVA®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 MEK, 예컨대 MEK1 (MAP2K1로도 알려짐) 또는 MEK2 (MAP2K2로도 알려짐)의 억제제와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 코비메티닙 (GDC-0973 또는 XL-518로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 트라메티닙 (MEKINIST®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 K-Ras의 억제제와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 c-Met의 억제제와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 오나투주맙 (MetMab로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 A1k의 억제제와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 AF802 (CH5424802 또는 알렉티닙으로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 포스포타디티노시톨 3-키나제 (PI3K)의 억제제와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 BKM120과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 이텔랄리십 (GS-1101 또는 CAL-101로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 페리포신 (KRX-0401로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 Akt의 억제제와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 MK2206과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 GSK690693과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 GDC-0941과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 mTOR의 억제제와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 시롤리무스 (라파마이신으로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 템시롤리무스 (CCI-779 또는 TORISEL®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 에버롤리무스 (RAD001로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 리다포롤리무스 (AP-23573, MK-8669, 또는 데포로리무스으로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다.

다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 OSI-027과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 AZD8055와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 INK128과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 이중 PI3K/mTOR 억제제와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 XL765와 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 GDC-0980과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 BEZ235 (NVP-BEZ235로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 BGT226과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 GSK2126458과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 PF-04691502과 공조하여 투여될 수 있다. 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))은 PF-05212384 (PKI-587로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다.

[0670] (i) 임상시험에서 병용 요법

[0671] PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))는 하나 이상의 추가의 치료제와 공조하여 개체에게 투여될 수 있고, 치료 전에 또는 그 후에, 개체는 본 명세서에서 기재된 진단 방법 중 임의의 하나에 따라 진단 시험을 받았고 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))에 의한 치료로부터 유익할 것 같은 사람으로 확인되었다. 아래에서 추가로 기재된 바와 같이, 추가의 치료제는 아테졸리주맙을 포함하는 암 요법을 위해 임상 시험에서 시험되었거나 시험되고 있는 것일 수 있다.

[0672] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02729896에서와 같이, (예를 들어, 림프종 (예를 들어, 재발성 또는 불응성 여포성 림프종 또는 미만성 큰 B-세포 림프종)의 치료에서) 오비누투주맙 및 폴라투주맙 베도틴과 공조하여 투여될 수 있다.

[0673] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02530489에서와 같이, (예를 들어, 유방암 (예를 들어, TNBC)의 치료에서) 파클리탁셀 (예를 들어, 알부민-결합된 파클리탁셀 (nab-파클리탁셀 (ABRAXANE®))과 공조하여 투여될 수 있다.

[0674] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 임상시험 NCT01633970에서와 같이, (예를 들어, 국소적으로 진전된 또는 전이성 종양의 치료에서 (예를 들어, 유방암, 자궁경부암, 신장암, 위암, 난소암, 또는 방광암의 치료에서) 베바시주맙 (AVASTIN®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다.

[0675] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 임상시험 NCT01633970에서와 같이, (예를 들어, 국소적으로 진전된 또는 전이성 종양의 치료에서, 예를 들어, 유방암, 자궁경부암, 신장암, 위암, 난소암, 또는 방광암의 치료에서) 베바시주맙 (AVASTIN®로도 알려짐) 및 류코보린 / 옥살리플라틴 / 5-플루오로우라실 (FOLFOX)과 공조하여 투여될 수 있다.

[0676] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 임상시험 NCT01633970에서와 같이, (예를 들어, 국소적으로 진전된 또는 전이성 종양의 치료에서, 예를 들어, 폐암

(NSCLC), 유방암, 자궁경부암, 신장암, 위암, 난소암, 또는 방광암의 치료에서) 파클리탁셀 (예를 들어, 알부민-결합된 파클리탁셀 (nab-파클리탁셀 (ABRAXANE®)) 및 카보플라틴 (예를 들어, PARAPLATIN®)과 공조하여 투여될 수 있다.

- [0677] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 임상시험 NCT01633970에서와 같이, 예를 들어, 국소적으로 진전된 또는 전이성 종양의 치료에서 (예를 들어, 폐암 (NSCLC), 유방암, 자궁경부암, 신장암, 위암, 난소암, 또는 방광암의 치료에서) 파클리탁셀 (예를 들어, 알부민-결합된 파클리탁셀 (nab-파클리탁셀 (ABRAXANE®))과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0678] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 임상시험 NCT01633970에서와 같이, (예를 들어, 국소적으로 진전된 또는 전이성 종양의 치료에서, 예를 들어, 유방암, 자궁경부암, 신장암, 위암, 난소암, 또는 방광암의 치료에서) 페메트렉세드 (예를 들어, ALIMTA®) 및 카보플라틴 (예를 들어, PARAPLATIN®)과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0679] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02748889에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, 소세포 폐암 (SCLC))의 치료에서) 에토포시드 (예를 들어, ETOPHOS®, TOPOSAR®) 및 카보플라틴 (예를 들어, PARAPLATIN®)과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0680] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02716038에서와 같이, (예를 들어, 국소적으로 진전된 또는 전이성 종양의 치료에서의 치료에서, 예를 들어, 폐암 (NSCLC)의 치료에서) 파클리탁셀 (예를 들어, 알부민-결합된 파클리탁셀 (nab-파클리탁셀 (ABRAXANE®)) 및 카보플라틴 (예를 들어, PARAPLATIN®)과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0681] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02298153에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC) 또는 방광암 (예를 들어, 요상피 암종)의 치료에서) 에파카도스타트 (예를 들어, INCB024360)과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0682] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02525757에서와 같이, 예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC)의 치료에서 방사선 요법 및 화학요법 (예를 들어, 카보플라틴 및/또는 파클리탁셀)과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0683] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02849496에서와 같이, (예를 들어, 유방암, 예를 들어, TNBC, BRCA1 유전자 돌연변이, BRCA2 유전자 돌연변이, 에스트로겐 수용체 음성 유방암, Her2/Neu 음성 유방암, IIIA기 유방암, IIIB기 유방암, IIIC기 유방암, 또는 IV기 유방암의 치료에서) 벨리파립과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0684] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02013219에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC)의 치료에서) 알렉티닙 (ALECENSA®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0685] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02013219에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC)의 치료에서) 에를로티닙 (TARCEVA®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0686] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02794571에서와 같이, (예를 들어, 진전된 전이성 종양의 치료에서) MTIG7192A와 공조하여 투여될 수 있다.

- [0687] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT01656642에서와 같이, (예를 들어, 피부암 (예를 들어, 악성 흑색종)의 치료에서) 베무라페닙 (ZELBORAF®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0688] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT01656642에서와 같이, (예를 들어, 피부암 (예를 들어, 악성 흑색종)의 치료에서) 베무라페닙 (ZELBORAF®로도 알려짐) 및 코비메티닙 (COTELLIC®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0689] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02839707에서와 같이, (예를 들어, 난소, 나팔관, 또는 복막 암의 치료에서) 베바시주맵 (AVASTIN®로도 알려짐, Genentech)과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0690] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02846623에서와 같이, (예를 들어, 림프종 (예를 들어, 림프구성 림프종 또는 재발한 불응성 또는 만성 림프구성 백혈병 (CLL))의 치료에서) 오비누투주맵과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0691] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02657434에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC)의 치료에서) 카보플라틴 및 페메트렉세드와 공조하여 투여될 수 있다.
- [0692] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02657434에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC)의 치료에서) 시스플라틴 및 페메트렉세드와 공조하여 투여될 수 있다.
- [0693] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02220842에서와 같이, (예를 들어, 림프종 (예를 들어, 여포성 림프종 또는 미만성 큰 b-세포 림프종)의 치료에서) 타체메토스 타트 과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0694] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02220842에서와 같이, (예를 들어, 림프종 (예를 들어, 여포성 림프종 또는 미만성 큰 b-세포 림프종)의 치료에서) 오비누투주맵 과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0695] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02431208에서와 같이, (예를 들어, 다발성 골수종의 치료에서) 레날리도마이드와 공조하여 투여될 수 있다.
- [0696] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02431208에서와 같이, (예를 들어, 다발성 골수종의 치료에서) 다라투무맵과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0697] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02431208에서와 같이, (예를 들어, 다발성 골수종의 치료에서) 다라투무맵 및 레날리도마이드와 공조하여 투여될 수 있다.
- [0698] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02431208에서와 같이, (예를 들어, 다발성 골수종의 치료에서) 다라투무맵 및 포말리도마이드와 공조하여 투여될 수 있다.
- [0699] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02420821에서와

같이, (예를 들어, 신장암 (예를 들어, 신장 세포 암종)의 치료에서) 베바시주맵 (AVASTIN®로도 알려짐, Genentech)과 공조하여 투여될 수 있다.

- [0700] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02400814에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC)의 치료에서) 뇌정위적 신체 방사선과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0701] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02630186에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC)의 치료에서) 로실레티닙과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0702] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02471846에서와 같이, (예를 들어, 고형 종양 (예를 들어, 신장 세포 암 (RCC), 요상피 방광암 (UBC), 삼중-음성 유방암 (TNBC), 비-소세포 폐암 (NSCLC), 흑색종, 두경부 편평상피 세포 암종 (HNSCC), 위암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막 암, 또는 머털 세포 암)의 치료에서) GDC-0919과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0703] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02814669에서와 같이, (예를 들어, 폐 전립선암 (예를 들어, 거세-저항성 전립선암)의 치료에서) 라툼-223 이염화물과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0704] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02410512에서와 같이, (예를 들어, 고형 종양 (예를 들어, 국소적으로 진단된 또는 전이성 고형 종양)의 치료에서) MOXR0916과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0705] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02410512에서와 같이, (예를 들어, 고형 종양 (예를 들어, 국소적으로 진단된 또는 전이성 고형 종양)의 치료에서) 베바시주맵 (AVASTIN®로도 알려짐, Genentech) 및 MOXR0916과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0706] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02508870에서와 같이, (예를 들어, 고형 종양 (예를 들어, 골수이형성 증후군)의 치료에서) 아자시티딘과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0707] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02425891에서와 같이, (예를 들어, 유방암 (예를 들어, TNBC)의 치료에서) 파클리탁셀 (예를 들어, 알부민-결합된 파클리탁셀 (nab-파클리탁셀 (ABRAXANE®))과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0708] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02631577에서와 같이, (예를 들어, 림프종의 치료에서) 레날리도마이드 및 오비누투주맵과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0709] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02763579에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, 소세포 폐암 (SCLC))의 치료에서) 에토포시드 (예를 들어, ETOPOPHOS®, TOPOSAR®) 및 카보플라틴 (예를 들어, PARAPLATIN®)과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0710] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02174172에서와 같이, (예를 들어, 국소적으로 진단된 또는 전이성 고형 종양의 치료에서) 이필리무맵과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0711] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02174172에서와

같이, (예를 들어, 국소적으로 진전된 또는 전이성 고형 종양 (예를 들어, NSCLC, 흑색종, 또는 RCC)의 치료에서) 인터페론 알파-2b 과 공조하여 투여될 수 있다.

- [0712] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02463994에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC)의 치료에서) 저분할 이미지-유도된 방사선요법과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0713] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02495636에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC)의 치료에서) CDX-1401과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0714] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02495636에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC)의 치료에서) CDX-1401과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0715] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02605915에서와 같이, (예를 들어, 유방암 (예를 들어, Her2-양성 유방암)의 치료에서) 트라스투주맙 및 페르투주맙과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0716] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02605915에서와 같이, (예를 들어, 유방암 (예를 들어, Her2-양성 유방암)의 치료에서) 트라스투주맙 엠탄신과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0717] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02605915에서와 같이, (예를 들어, 유방암 (예를 들어, Her2-양성 유방암)의 치료에서) 독소루비신 및 사이클로포스파마이드와 공조하여 투여될 수 있다.
- [0718] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02605915에서와 같이, (예를 들어, 유방암 (예를 들어, Her2-양성 유방암)의 치료에서) 트라스투주맙, 페르투주맙, 및 도세탁셀 과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0719] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02724878에서와 같이, (예를 들어, 신장암 (예를 들어, 진전된 비-투명 세포 신장암)의 치료에서) 베바시주맙 (AVASTIN®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0720] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02609984에서와 같이, (예를 들어, 육종 (예를 들어, 점액성/원형 세포 지방육종, 활막 육종, 전이성 육종, 재발성 성인 연조직 육종, 국소적으로 진전된 육종, 또는 지방육종)의 치료에서) CMB305과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0721] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02304393에서와 같이, (예를 들어, 고형 암 (예를 들어, 국소적으로 진전된 및 전이성 고형 종양)의 치료에서) R07009789과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0722] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02792192에서와 같이, (예를 들어, 방광암 (예를 들어, 비-근육 침습성 방광암)의 치료에서) 바실리 칼메트-Guerin (ONCOTICE®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0723] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02599454에서와

같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC)의 치료에서) 뇌정위적 신체 방사선 요법과 공조하여 투여될 수 있다.

[0724] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02620280에서와 같이, (예를 들어, 유방암 (예를 들어, 침습성 관상 유방 암종)의 치료에서) 카보플라틴, 및 nab-파클리탁셀 (ABRAXANE®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다.

[0725] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02620280에서와 같이, (예를 들어, 유방암 (예를 들어, 침습성 관상 유방 암종)의 치료에서) 카보플라틴, nab-파클리탁셀 (ABRAXANE®로도 알려짐), 및 AC 또는 EC (아드리아마이신 또는 에피루비신 및 사이클로포스파마이드) 또는 FEC (플루오로우라실, 에피루비신, 및 사이클로포스파마이드)을 포함하는 아쥬반트 화학요법과 공조하여 투여될 수 있다.

[0726] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02807636에서와 같이, (예를 들어, 요상피 암종의 치료에서) 켄시타빈 및 카보플라틴 또는 시스플라틴과 공조하여 투여될 수 있다.

[0727] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02366143에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평상피 NSCLC)의 치료에서) 파클리탁셀 및 카보플라틴과 공조하여 투여될 수 있다.

[0728] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02366143에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC, 예를 들어, 비-편평상피 NSCLC)의 치료에서) 베바시주맙, 파클리탁셀, 및 카보플라틴과 공조하여 투여될 수 있다.

[0729] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02350673에서와 같이, (예를 들어, 국소적으로 진전된 및/또는 전이성 고형 종양의 치료에서) 세구투주맙 (R06895882로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다.

[0730] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02596971에서와 같이, (예를 들어, 림프종 (예를 들어, 미만성 큰 B-세포 림프종 또는 여포성 림프종)의 치료에서) 벤다무스틴 및 오비누투주맙과 공조하여 투여될 수 있다.

[0731] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02596971에서와 같이, (예를 들어, 림프종 (예를 들어, 미만성 큰 B-세포 림프종 또는 여포성 림프종)의 치료에서) 벤다무스틴, 사이클로포스파마이드, 오비누투주맙, 프레드니손, 및 빈크리스틴과 공조하여 투여될 수 있다.

[0732] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02596971에서와 같이, (예를 들어, 림프종 (예를 들어, 미만성 큰 B-세포 림프종 또는 여포성 림프종)의 치료에서) 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 오비누투주맙, 프레드니손, 및 빈크리스틴과 공조하여 투여될 수 있다.

[0733] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02596971에서와 같이, (예를 들어, 림프종 (예를 들어, 미만성 큰 B-세포 림프종 또는 여포성 림프종)의 치료에서) 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 프레드니손, 빈크리스틴, 및 리톡시맙과 공조하여 투여될 수 있다.

[0734] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02650713에서와

같이, (예를 들어, 국소적으로 진전된 및/또는 전이성 고형 종양 (예를 들어, 암종배아 항원 (CEA)-양성 고형 종양)의 치료에서) R06958688과 공조하여 투여될 수 있다.

[0735] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02659384에서와 같이, (예를 들어, 난소암 (예를 들어, 난소 신생물)의 치료에서) 아세틸살리실 산과 공조하여 투여될 수 있다.

[0736] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02659384에서와 같이, (예를 들어, 난소암 (예를 들어, 난소 신생물)의 치료에서) 베바시주맙과 공조하여 투여될 수 있다.

[0737] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT01688206에서와 같이, (예를 들어, 국소적으로 진전된 및/또는 전이성 고형 종양의 치료에서) 바누시주맙 (R05520985로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다.

[0738] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02367781에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, 비-편평상피 NSCLC)의 치료에서) 카보플라틴 및 nab-파클리탁셀과 공조하여 투여될 수 있다.

[0739] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT01984242에서와 같이, (예를 들어, 신장암 (예를 들어, 신장 세포 암종)의 치료에서) 베바시주맙 (AVASTIN®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다.

[0740] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT01988896에서와 같이, (예를 들어, 국소적으로 진전된 또는 전이성 고형 종양의 치료에서) 코비메티닙 (GDC-0973로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다.

[0741] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02323191에서와 같이, (예를 들어, 국소적으로 진전된 고형 종양 (예를 들어, 국소적으로 진전된 및/또는 전이성 삼중 음성 유방암, 난소암, 방광암, 위암, 또는 연조직 육종)의 치료에서) R05509554와 공조하여 투여될 수 있다.

[0742] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02543645에서와 같이, (예를 들어, 진행암 (예를 들어, 흑색종, RCC, 삼중 음성 유방암, 방광암, 두경부 암, 또는 비-소세포 폐암)의 치료에서) 바리루맙과 공조하여 투여될 수 있다.

[0743] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02788279에서와 같이, (예를 들어, 결장직장암의 치료에서) 코비메티닙과 공조하여 투여될 수 있다.

[0744] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02788279에서와 같이, (예를 들어, 결장직장암의 치료에서) 코비메티닙과 공조하여 투여될 수 있다.

[0745] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02715531에서와 같이, (예를 들어, 고형 종양의 치료에서) 베바시주맙 (AVASTIN®로도 알려짐)과 공조하여 투여될 수 있다.

[0746] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02715531에서와 같이, (예를 들어, 고형 종양의 치료에서) 베바시주맙 (AVASTIN®로도 알려짐), 류코보린, 옥살리플라틴, 및 선택적으로, 카페시타빈과 공조하여 투여될 수 있다.

- [0747] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02715531에서와 같이, (예를 들어, 고형 종양의 치료에서) nab-파클리탁셀 및 켄시타빈과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0748] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02715531에서와 같이, (예를 들어, 고형 종양의 치료에서) 옥살리플라틴, 류코보린, 5-플루오로우라실 (5-FU), 옥살리플라틴, 및 시스플라틴과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0749] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02367794에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, 편평상피 NSCLC)의 치료에서) nab-파클리탁셀 및 카보플라틴과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0750] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02367794에서와 같이, (예를 들어, 폐암 (예를 들어, 편평상피 NSCLC)의 치료에서) 파클리탁셀 및 카보플라틴과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0751] 일부 사례에서, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))은 임상시험 NCT02655822에서와 같이, (예를 들어, 진행암 (예를 들어, 비-소세포 폐암, 악성 흑색종, 신장 세포 암, 삼중 음성 유방암, 미세위성 불안정 (MSI)을 갖는 결장직장암, 및 방광암)의 치료에서) CPI-444과 공조하여 투여될 수 있다.
- [0752] IV. 약제학적 조성물 및 제형
- [0753] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 약제학적 조성물 및 제형은 원하는 정도의 순도를 갖는 활성 성분(들) (예를 들어, 항-PD-L1 항체 (MPDL3280A))를 하나 이상의 선택적인 약제학적으로 허용가능한 담체를 혼합함으로써 제조될 수 있다 (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A.Ed. (1980)), 상기 혼합은 동결건조된 제형 또는 수용액에서 수행된다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 일반적으로 이용된 투약량 및 농도에서 수형체에 대해 비독성이고, 비제한적으로 하기를 포함한다: 완충액 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기 산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 산화방지제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 염화암모늄; 헥사메토늄 염화물; 벤즈알코늄 염화물; 벤즈에토늄 염화물; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜타놀; 및 m-크레졸); 저분자량 (10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 폴리머 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 라이신; 당류, 이당류, 및 글루코스, 만노스, 또는 덱스트린을 포함하는 다른 탄수화물; 킬레이트제 예컨대 EDTA; 당류 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염 형성 반대 이온 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 복합체); 및/또는 비-이온성 계면활성제 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG). 본 명세서에서 예시적인 약제학적으로 허용가능한 담체는 추가로, 간질성 약물 분산제 예컨대 가용성 중성-활성 하이알로니다제 당단백질 (sHASEGP), 예를 들어, 인간 가용성 PH-20 하이알로니다제 당단백질, 예컨대 rHuPH20 (HYLENEX®; Baxter International, Inc.)를 포함한다. 특정 예시적인 sHASEGPs 및 사용 방법 (rHuPH20 포함) US 특허 공보 번호 2005/0260186 및 2006/0104968에 기재되어 있다. 일 양태에서, sHASEGP은 하나 이상의 추가의 글리코사미노글리카나제 예컨대 콘드로이티나제와 조합된다. 상기 약제학적 조성물 또는 제형 중 임의의 것이, PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)) 대신에 또는 그것에 추가하여 본 명세서에 기재된 면역접합체를 포함할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0754] 예시적인 동결건조된 항체 제형은 US 특허 번호 6,267,958에 기재되어 있다. 수성 항체 제형은 US 특허 번호 6,171,586 및 WO 2006/044908에 기재된 것들을 포함하고, 후자 제형은 히스티딘-아세테이트 완충액을 포함한다.
- [0755] 본 명세서의 조성물 및 제형은 또한, 치료되고 있는 특정 조직에 대해 필요에 따라 1 초과 활성 성분, 바람직하게는 서로 부정적 영향을 주지 않는 상보적 활성을 갖는 것들을 함유할 수 있다. 예를 들어, 추가의 치료제 (예를 들어, 화학치료제, 세포독성 약물, 성장 억제제, 및/또는 항-호르몬제, 예컨대 본 명세서의 상기에서 인용된 것들)을 추가로 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 그와 같은 활성 성분은 의도된 목적에 효과적인 양으로

함께 적합하게 존재한다.

[0756] 활성 성분은, 예를 들어, 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어, 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타실레이트) 마이크로캡슐 각각에서, 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로구형체, 마이크로에멀션, 나노-입자 및 나노캡슐)에서 또는 매크로에멀션에서 포획될 수 있다. 그와 같은 기술은 아래에서 개시되어 있다: Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A.Ed. (1980).

[0757] 지속-방출 제제가 제조될 수 있다. 지속-방출 제제의 적합한 예는 항체를 함유하는 고체 소수성 폴리머의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 상기 매트릭스는 형상화된 물품, 예를 들어, 필름, 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 생체내 투여를 위해 사용된 제형은 일반적으로 멸균이다. 멸균은 예를 들어, 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 쉽게 달성될 수 있다.

[0758] V. 제조 물품 및 키트

[0759] 본 발명의 또 다른 양태에서, 개체의 치료 예방, 및/또는 진단에 유용한 물질을 함유하는 제조 물품 또는 키트가 제공된다.

[0760] 일부 사례에서, 그와 같은 제조 물품 또는 키트는 PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))로부터 유익할 수 있는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 사용될 수 있다. 그와 같은 제조 물품 또는 키트는 하기를 포함할 수 있다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나)로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위한 시약 및 (b) PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))를 포함하는 치료로부터 유익할 수 있는 사람으로서 개체를 확인하는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 시약을 사용하기 위한 지침.

[0761] 예를 들어, 일부 사례에서, 제조 물품 또는 키트는 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위한 시약 및 (b) PD-L1 측 결합 길항제를 포함하는 치료 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))로부터 유익할 수 있는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 시약을 사용하기 위한 지침. 일부 사례에서, 제조 물품 또는 키트는 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위한 시약 및 (b) PD-L1 측 결합 길항제를 포함하는 치료 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))로부터 유익할 수 있는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 시약을 사용하기 위한 지침. 일부 사례에서, 제조 물품 또는 키트는 하기를 포함한다: (a) 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준을 결정하기 위한 시약 및 (b) PD-L1 측 결합 길항제를 포함하는 치료 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체))로부터 유익할 수 있는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 시약을 사용하기 위한 지침.

[0762] 일부 사례에서, 그와 같은 제조 물품 또는 키트는 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 환자를 치료하기 위해 PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))를 포함한다. 일부 사례에서, 제조 물품 또는 키트는 하기를 포함한다: (a) PD-L1 측 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 및 (b) 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체를 확인하기 위해 시약을 사용하기 위한 지침.

들어, TNBC))을 가지고 있는 개체에게 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))를 투여하기 위한 지침을 포함하는 포장 삽입물, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1, 또는 이들의 조합 (예를 들어, PD-L1, CXCL9, 및 IFNG; PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A; PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1; 또는 표 1-4에서 열거된 유전자의 조합 중 임의의 하나))로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개의 유전자의 면역-점수 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 샘플에서 PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 또는 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 모두 6개는 참조 면역-점수 발현 수준 초과이다.

[0763]

예를 들어, 일부 사례에서, 제조 물품 또는 키트는 하기를 포함한다: (a) PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 및 (b) 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체에게 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))를 투여하기 위한 지침을 포함하는 포장 삽입물, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 샘플에서 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 중 적어도 1, 적어도 2, 또는 모두 3개는 참조 면역-점수 발현 수준 초과이다. 일부 사례에서, 제조 물품 또는 키트는 하기를 포함한다: (a) PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)); 및 (b) 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체에게 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))를 투여하기 위한 지침을 포함하는 포장 삽입물, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 모두 4개는 참조 면역-점수 발현 수준 초과이다. 일부 사례에서, 제조 물품 또는 키트는 하기를 포함한다: (a) PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A)) 또는 PD-1 결합 길항제 (예를 들어, 항-PD-1 항체)); 및 (b) 암 (예를 들어, 폐암 (예를 들어, NSCLC), 방광암 (예를 들어, UBC), 신장암 (예를 들어, RCC), 또는 유방암 (예를 들어, TNBC))을 가지고 있는 개체에게 PD-L1 축 결합 길항제 (예를 들어, PD-L1 결합 길항제, 예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙 (MPDL3280A))를 투여하기 위한 지침을 포함하는 포장 삽입물, 치료 전에, 상기 개체로부터의 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 결정되었고, 그리고 상기 샘플에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 중 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 모두 5개는 참조 면역-점수 발현 수준 초과이다.

[0764]

기재된 임의의 제조 물품 또는 키트는 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 컨테이너 수단을 엄중히 잠금 수용하기 위해 구획화되는 운반 수단을 포함할 수 있으며, 각각의 컨테이너 수단은 방법에서 사용될 별개의 요소 중 하나를 포함한다. 제조 물품 또는 키트가 상기 표적 핵산을 검출하기 위해 핵산 혼성화를 이용하는 경우, 키트는 또한 표적 핵산 서열의 증폭을 위한 뉴클레오타이드(들)을 함유하는 컨테이너 및/또는 리포터-수단, 예컨대 효소적, 형광 또는 방사성 동위원소 표지를 포함하는 컨테이너를 가질 수 있다.

[0765]

일부 사례에서, 제조 물품 또는 키트는 상기 기재된 컨테이너 및 완충제, 희석제, 필터, 니들, 주사기 및 사용 지침서가 포함된 패키지 삽입물을 포함하여, 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 물질을 포함하는 하나 이상의 다른 컨테이너를 포함한다. 라벨은 컨테이너 상에 존재하여 본 조성물이 특정 용도에 사용됨을 나타내며, 또한 생체내 또는 시험관내 사용, 예컨대 상기 기재된 것들에 대한 방향을 지시할 수 있다. 예를 들어, 제조 물품 또는 키트는 약제학적으로 허용가능한 완충제, 예컨대 정균 주사용 물(BWFI), 포스페이트-완충 식염수, 링거액 및 테스트로소 용액을 포함하는 컨테이너를 추가로 포함할 수 있다.

[0766]

본 명세서에 기재된 제조 물품 또는 키트는 다수의 구현예를 가질 수 있다. 일 사례에서, 제조 물품 또는 키트는 컨테이너, 상기 컨테이너상의 라벨 및 상기 컨테이너 내에 함유된 조성물을 포함하고, 상기 조성물은 엄격한 조건 하에 본원에 열거된 유전자(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 또는 PD-1)의 보체에 혼성화하는 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함하며, 상기 컨테이너 상의 라벨은 본 조성물이 샘플내 본원에 열거된 유전자(예를 들어, PD-L1, CXCL9, IFNG, GZMB, CD8A, 또는 PD-1)의 존재를 평가하는데 사용될 수 있으며, 상기 키트는 특정 샘플 유형에서 유전자 RNA 또는 DNA의 존재를 평가하기 위해 폴리뉴클레오타이드(들)을 사용하기 위한 지침서를 포함한다.

- [0767] 올리고뉴클레오타이드-기반 제조 물품 또는 키트의 경우, 제조 물품 또는 키트는 하기를 포함할 수 있다: 예를 들어, (1) 단백질을 암호화하는 핵산 서열로 혼성화하는, 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 검출가능하게 표지된 올리고뉴클레오타이드 또는 (2) 핵산 분자를 증폭시키는 데 유용한 한 쌍의 프라이머. 제조 물품 또는 키트는 또한 예를 들어 완충제, 보존제 또는 단백질 안정화제를 포함할 수 있다. 제조 물품 또는 키트는 검출가능한 표지 (예를 들어, 효소 또는 기질)를 검출하는데 필요한 성분을 추가로 포함할 수 있다. 제조 물품 또는 키트는 또한 분석되어, 테스트 샘플과 비교될 수 있는 대조군 샘플 또는 일련의 대조군 샘플을 함유할 수 있다. 제조 물품 또는 키트의 각각의 구성요소는 개별 컨테이너 내에 봉입될 수 있고, 모든 다양한 컨테이너는 키트를 사용하여 수행된 검정의 결과를 해석하기 위한 지침과 함께 단일 패키지 내에 있을 수 있다.
- [0768] **VI. 실시예**
- [0769] 하기는 본 발명의 방법의 예이다. 상기 제공된 일반적인 설명이 주어진다면, 다양한 다른 실시예들이 실시될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0770] 실시예 1. (i) PD-L1, CXCL9 및 IFNG 또는 (ii) PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준과, 아테졸리주맵(MPD3280A)에 의한 치료에 대한 비-소세포 폐암(NSCLC) 환자의 임상 반응 사이의 연관성
- [0771] RNA-기반 분자 검정을 사용하여 아테졸리주맵(MPD3280A), 항-PD-L1-항체에 의한 치료에 대한 임상 반응과 아테졸리주맵을 단일 요법으로 투여한 III 상 임상 시험에 등록된 비-소세포 폐암(NSCLC) 환자의 (i) PD-L1, CXCL9 및 IFNG 또는 (ii) PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준 사이의 연관성을 평가하였다.
- [0772] 연구 설계
- [0773] OAK(임상시험 ID 번호: NCT02008227) 환자 모집단은 (i) PD-L1, CXCL9 및 IFNG 및 (ii) PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A 발현 수준에 대해 평가하였고, 753명의 환자로 구성되었다. 환자가 국소 진행성 또는 전이성(예를 들어, 단계 IIIB, 단계 IV 또는 재발성) NSCLC; 국소 진행, 절제불가능/수술불가능한 또는 전이성 NSCLC를 위한 이전 백금-함유 요법으로 치료 중 또는 치료 후 진행하는 질환; 백금계 아주반트/네오아주반트 레지멘으로 치료 후 6개월 이내에 재발된 질환; RECIST v1.1에 의해 정의된 측정가능한 질환; 및 0 또는 1의 Eastern 협력 종양학 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 성능 상태를 갖는 경우, OAK 시험에 등록할 자격이 있었다. 참가자들은 3주마다 정맥내로 1200 mg의 용량으로 아테졸리주맵을 투여받거나 3주마다 정맥내로 도세탁셀을 제공 미터당 75mg(mg/m²)을 받도록 무작위 추출되었다. 아테졸리주맵에 의한 치료는 참가자가 임상적 이득을 경험하는 한, 즉 질환 진행으로 인한 허용할 수 없는 독성 또는 증상 악화가 없는 한, 계속될 수 있었다.
- [0774] PD-L1, CXCL9 및 IFNG 발현 및 MPDL3280A의 효능 분석
- [0775] PD-L1, CXCL9 및 IFNG 유전자 발현 상태가 아테졸리주맵(MPD3280A) 치료에 대한 환자 반응과 관련이 있는지 여부를 평가하기 위해, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준을 각각의 환자로부터 수득된 전처리, 포르말린-고정된 및 파라핀-포매된(FFPE) 종양 샘플에서 평가하였다. RNA를 FFPE 종양 섹션으로부터 단리하고, 및 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 유전자 발현을 PCR-기반 방법론을 사용하여 측정하였다. 각각의 PD-L1, CXCL9 및 IFNG에 대한 사이클 역치(Ct)로 표현된 발현 수준을 하우스키핑 유전자(예를 들어, TMEM55B)의 발현 수준으로 정규화하였다. PD-L1, CXCL9 및 IFNG 각각에 대한 정규화된 발현 값 dCt, 여기서 dCt(표적 유전자) = Ct(대조군 유전자) - Ct(표적 유전자)를 평균화하여 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 대한 단일 수치 평균 dCt 값을 수득하였다.
- [0776] 환자로부터 수득된 종양 시료는 모집단의 주어진 백분위 수(예를 들어, 25.5번째 백분위수, 50.2번째 백분위수, 70.3번째 백분위수, 및 75.3번째 백분위수)에 대한 컷-오프 값에 대한 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 기초하여 상이한 높은 또는 낮은 발현 수준 하위그룹으로 분류되었다. 25.5번째 백분위수 컷-오프 값은 분석된 모집단에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 모든 면역-점수 발현 수준의 25.5% 이상인 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 50.2번째 백분위수 컷-오프는 분석된 모집단에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 모든 면역-점수 발현 수준의 50.2% 이상인 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 70.3번째 백분위수 컷-오프는 분석된 모집단에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 모든 면역-점수 발현 수준의 70.3% 이상인 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 75.3번째 백분위수 컷-오프는 분석된 모집단에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 모든 면역-점수 발현 수준의 75.3% 이상인 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다.
- [0777] OAK 시험의 아테졸리주맵 및 도세탁셀 군에 대한 효능 결과를 각각의 백분위수 컷-오프에 대한 높은 발현 수준

및 낮은 발현 수준 하위그룹에 대해 비교하였다. 높은 발현 수준은 각각의 백분위수 컷-오프 또는 그 초과인 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 낮은 발현 수준은 각각의 백분위수 컷-오프 미만의 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 백분위수 컷-오프에 걸친 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 표 6에 제시되어 있다.

표 6: OAK 시험에서 백분위수 컷-오프에 걸친 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 면역-점수 발현 수준

모집단	발현 수준 컷-오프			
	25.5%	50.2%	70.3%	75.3%
OAK	-3.2	-1.9	-1.03	-0.8

OAK 시험으로부터의 전체 생존(OS) 및 무진행 생존(PFS) 중점은 본 명세서에 정의된 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 발현 수준 컷-오프(예를 들어, 25.5번째, 50.2번째, 70.3번째, 또는 75.3번째 발현 수준 백분위수 컷-오프)에 대하여 평가하였다. 분석은 무작위 OAK 시험에서 NSCLC를 갖는 환자에서 도세탁셀에 의한 치료와 비교하여 아테졸리주맙에 의한 치료의 효능이 개선된 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 연관성 경향을 보여준다(도 1~4). PD-L1, CXCL9 및 IFNG 발현 수준이 증가함에 따라 PFS 및 OS 이득이 증가하는 구배가 관측되었다(도 1~4). OAK 환자 모집단에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준과 효능 중점의 연관성의 요약이 표 7에 제시되어 있다.

표 7: OAK 시험에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 발현 수준과 효능 중점의 연관성 요약

발현 수준 백분위 수	PFS HR(95% CI) ^a	OS HR(95% CI) ^a
≥ 25.5%	0.91(0.76, 1.09)	0.67(0.54, 0.83)
≥ 50.2%	0.73(0.58, 0.91)	0.59(0.46, 0.76)
≥ 70.3%	0.69(0.52, 0.91)	0.58(0.42, 0.81)
≥ 75.3%	0.66(0.48, 0.91)	0.6(0.42, 0.87)
BEP(n = 379 vs 374) ^b	0.94(0.81, 1.1)	0.71(0.59, 0.85)
BEP, 바이오마커 평가 가능 인구. ^a 각각의 발현 수준 백분위수 컷-오프에서 아테졸리주맙 대 도세탁셀에 대한 조정되지 않고 계층화되지 않은 HRs. ^b 아테졸리주맙 대 도세탁셀 치료 군에서의 환자 수.		

함께, 이들 데이터는 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPD3280A))를 포함하는 치료의 치료적 효능을 예측하는 예측 바이오마커로서 작용할 수 있음을 보여준다. 결과적으로, 예를 들어 PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPD3280A))를 포함하는 치료로부터 PFS 이득 및 OS 이득을 유도하는 암(예를 들어, NSCLC) 환자를 식별하기 위해, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준(예를 들어, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준)의 평가를 사용할 수 있다.

PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A 발현 및 MPDL3280A의 효능 분석

PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A 유전자 발현 상태가 아테졸리주맙(MPD3280A) 치료에 대한 환자 반응과 연관되었는지를 평가하기 위해, PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A의 유전자 발현 수준을 전처리에서 평가하였으며, PCR-기반 방법론을 사용하여 FFPE 종양 섹션 및 PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A 유전자 발현을 측정하였다. PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A 각각에 대한 사이클 역치(Ct)로 표현된 발현 수준을 하우스키핑 유전자(예를 들어, TMEM55B)의 발현 수준으로 정규화하였다. PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 각각에 대한 정규화된 발현 값 dCt, 여기서 dCt(표적 유전자) = Ct(대조군 유전자) - Ct(표적 유전자)를 평균화하여 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 집계 발현 수준에 대한 단일 수치 평균 dCt 값을 획득하였다.

환자로부터 획득된 종양 시료는 모집단의 주어진 백분위 수(예를 들어, 25.4번째 백분위수, 50.2번째 백분위수, 70.1번째 백분위수, 또는 75번째 백분위수)에 대한 컷-오프 값에 대한 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준에 기초하여 상이한 높은 또는 낮은 발현 수준 하위그룹으로 분류되었다. 25.4번째 백분위수는 분석된

모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 모든 면역-점수 발현 수준의 25.4% 이상인 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 50.2번째 백분위수 컷-오프는 분석된 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 모든 면역-점수 발현 수준의 50.2% 이상인 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 70.1번째 백분위수 컷-오프는 분석된 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 모든 면역-점수 발현 수준의 70.1% 이상인 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 75번째 백분위수 컷-오프는 분석된 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 모든 면역-점수 발현 수준의 75% 이상인 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다.

[0785]

OAK 시험의 아테졸리주맙 및 도세탁셀 군에 대한 효능 결과를 각각의 백분위수 컷-오프에 대한 높은 발현 수준 및 낮은 발현 수준 하위그룹에 대해 비교하였다. 높은 발현 수준은 각각의 백분위수 컷-오프 또는 그 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 낮은 발현 수준은 각각의 백분위수 컷-오프 미만의 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 백분위수 컷-오프에 걸친 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이 표 8에 제시되어 있다.

표 8: OAK 시험에서 백분위수 컷-오프에 걸친 PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A 면역-점수 발현 수준

모집단	발현 수준 컷-오프			
	25.4%	50.2%	70.1%	75%
OAK	-2.48	-1.32	-0.7	-0.48

[0786]

[0787]

OAK 시험으로부터의 OS 및 PFS 종점은 본 명세서에 정의된 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 발현 수준 컷-오프(예를 들어, 25.4번째, 50.2번째, 70.1번째, 또는 75번째 발현 수준 백분위수 컷-오프)에 대하여 평가하였다. 분석은 무작위 OAK 시험에서 NSCLC를 갖는 환자에서 도세탁셀에 의한 치료와 비교하여 아테졸리주맙에 의한 치료의 효능이 개선된 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준의 연관성 경향을 보여준다(도 5 및 6). PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 발현 수준이 증가함에 따라 PFS 및 OS 이득이 증가하는 구배가 관측되었다(도 5 및 6). OAK 환자 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준과 효능 종점의 연관성의 요약이 표 9에 제시되어 있다.

표 9: OAK 시험에서 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A 발현 수준과 효능 종점의 연관성 요약

발현 수준 백분위 수	PFS HR(95% CI) ^a	OS HR(95% CI) ^a
≥ 25.4%	0.9(0.75, 1.07)	0.64(0.52, 0.78)
≥ 50.2%	0.76(0.61, 0.95)	0.63(0.49, 0.81)
≥ 70.3%	0.7(0.53, 0.94)	0.6(0.43, 0.84)
≥ 75.3%	0.68(0.5, 0.94)	0.58(0.4, 0.84)
BEP(n = 379 vs 374) ^b	0.94(0.81, 1.1)	0.71(0.59, 0.85)
BEP, 바이오마커 평가 가능 인구. ^a 각각의 발현 수준 백분위수 컷-오프에서 아테졸리주맙 대 도세탁셀에 대한 조정되지 않고 계층화되지 않은 HRs. ^b 아테졸리주맙 대 도세탁셀 치료 군에서의 환자 수.		

[0788]

[0789]

함께, 이들 데이터는 PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준이 PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPD3280A))를 포함하는 치료의 치료적 효능을 예측하는 예측 바이오마커로서 작용할 수 있음을 보여준다. 결과적으로, 예를 들어 PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPD3280A))를 포함하는 치료로부터 PFS 이득 및 OS 이득을 유도하는 암(예를 들어, NSCLC) 환자를 식별하기 위해, PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 발현 수준(예를 들어, PD-L1, IFNG, GZMB, 및 CD8A의 면역-점수 발현 수준)의 평가를 사용할 수 있다.

[0790]

5-유전자 및 6-유전자 면역-점수 발현 수준의 분석

[0791]

상기 방법론은 또한 OAK 시험에서 환자내 5개의 유전자(예를 들어, CD8A, GZMB, PD-L1, IFNG, 및 CXCL9) 또는

6개의 유전자(예를 들어, CD8A, GZMB, PD-L1, IFNG, CXCL9, 및 PD-1)의 발현 수준을 평가하는데 사용하였다. 3개의 유전자(예를 들어, PD-L1, CXCL9 및 IFNG) 및 4개의 유전자(예를 들어, PD-L1, IFNG, GZMB 및 CD8A), 5-유전자 및 6-유전자 분석에 기초한 면역-점수 발현 수준의 분석과 일치하는 OAK 시험에서 NSCLC를 갖는 환자에서 도세탁셀에 의한 치료와 비교하여 아테졸리주맙에 의한 치료 효능이 개선된, (i) CD8A, GZMB, PD-L1, IFNG 및 CXCL9 또는 (ii) CD8A, GZMB, PD-L1, IFNG, CXCL9, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 연관성을 보여준다(도 7). (i) CD8A, GZMB, PD-L1, IFNG, 및 CXCL9 또는 (ii) CD8A, GZMB, PD-L1, IFNG, CXCL9, 및 PD-1에 대한 면역-점수 발현 수준(즉, 유병률이 감소하는 점수)이 증가함에 따라 PFS 및 OS 이득 증가의 구배가 관찰되었다(도 7). 함께, 이들 데이터는 5-유전자 또는 모든 6-유전자를 포함하는 바이오마커의 조합의 면역-점수 발현 수준이 PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPDL3280A))를 포함하는 치료의 치료적 효능을 예측하는 예측 바이오마커로서 작용할 수 있음을 보여준다.

- [0792] 실시예 2. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준과 아테졸리주맙(MPDL3280A)에 의한 치료에 대한 NSCLC 환자의 임상 반응 사이의 연관성
- [0793] RNA-기반 분자 검정을 사용하여 아테졸리주맙(MPDL3280A), 항-PD-L1-항체에 의한 치료에 대한 임상 반응과 아테졸리주맙을 단일 요법으로 투여한 II 상 임상 시험에 등록된 NSCLC를 갖는 개체의 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준 사이의 연관성을 평가하였다.
- [0794] 연구 설계
- [0795] POPLAR(임상 시험 ID 번호: NCT01903993) 환자 모집단은 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 발현 수준에 대해 평가하였고, 215명의 환자로 구성되었다. 환자가 국소 진행성 또는 전이성(예를 들어, 단계 IIIB, 단계 IV 또는 재발성) NSCLC; 국소 진행, 절제불가능/수술불가능한 또는 전이성 NSCLC를 위한 이전 백금-함유 레지멘으로 치료 중 또는 치료 후 진행하는 질환; 백금계 아쥬반트/네오아쥬반트 레지멘으로 치료 후 6개월 이내에 재발된 질환; RECIST v1.1에 의해 정의된 측정가능한 질환; 및 0 또는 1의 ECOG 성능 상태를 갖는 경우, POPLAR 시험에 등록할 자격이 있었다. 참가자들은 3주마다 정맥내로 1200 mg의 용량으로 아테졸리주맙을 투여받거나 3주마다 정맥내로 도세탁셀을 제곱미터당 75mg(mg/m²)을 받도록 무작위 추출되었다. 아테졸리주맙에 의한 치료는 참가자가 임상적 이득을 경험하는 한, 즉 질환 진행으로 인한 허용할 수 없는 독성 또는 증상 악화가 없는 한, 계속될 수 있었다.
- [0796] PD-L1, CXCL9 및 IFNG 발현 및 MPDL3280A의 효능 분석
- [0797] PD-L1, CXCL9 및 IFNG 유전자 발현 상태가 아테졸리주맙(MPDL3280A) 치료에 대한 환자 반응과 관련이 있는지 여부를 평가하기 위해, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 유전자 발현 수준을 각각의 환자로부터 수득된 전처리, FFPE 종양 샘플에서 평가하였다. RNA를 FFPE 종양 섹션으로부터 단리하고, 및 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 유전자 발현을 PCR-기반 방법론(Fluidigm)을 사용하여 측정하였다. 각각의 PD-L1, CXCL9 및 IFNG에 대한 사이클 역치(Ct)로 표현된 발현 수준을 하우스키핑 유전자(예를 들어, TMEM55B)의 발현 수준으로 정규화하였다. PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 각각에 대한 정규화된 발현 값 dCt, 여기서 dCt(표적 유전자) = Ct(대조군 유전자) - Ct(표적 유전자)를 평균화하여 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 집계 발현 수준에 대한 단일 수치 평균 dCt 값을 수득하였다.
- [0798] 환자로부터 수득된 종양 시료는 모집단의 주어진 백분위 수(예를 들어, 25번째 백분위수, 50번째 백분위수, 또는 75번째 백분위수)에 대한 컷-오프 값에 대한 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 기초하여 상이한 높은 또는 낮은 발현 수준 하위그룹으로 분류되었다. 25번째 백분위수 컷-오프 값은 분석된 모집단에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 모든 면역-점수 발현 수준의 25% 이상인 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 50번째 백분위수 컷-오프 값은 분석된 모집단에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 모든 면역-점수 발현 수준의 50% 이상인 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 75번째 백분위수 컷-오프 값은 분석된 모집단에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 모든 면역-점수 발현 수준의 75% 이상인 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다.
- [0799] 아테졸리주맙 및 도세탁셀 군에 대한 효능 결과를 각각의 백분위수 컷-오프에 대한 높은 발현 수준 및 낮은 발현 수준 하위그룹에 대해 비교하였다. 높은 발현 수준은 각각의 백분위수 컷-오프 또는 그 초과인 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 낮은 발현 수준은 각각의 백분위수 컷-오프 미만의 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 백분위수 컷-오프에 걸친 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 표 10에 제시되어 있다.

표 10: POPLAR 시험에서 백분위수 컷-오프에 걸친 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 면역-점수 발현 수준

모집단	발현 수준 컷-오프		
	25%	50%	75%
POPLAR	-1.43	-0.33	-0.94

POPLAR 임상 시험으로부터의 OS, PFS 및 ORR 중점은 본 명세서에 정의된 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 발현 수준 컷-오프(예를 들어, 25%, 50% 및 75% 발현 수준 사분위수)에 대해 평가하였다. 분석은 무작위 POPLAR 연구에서 NSCLC 환자에서 도세탁셀을 포함하는 치료와 비교하여 아테졸리주맙을 포함하는 치료의 효능이 개선된 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준의 연관성 경향을 보여준다(도 7a~7b, 8a~8b 및 9). 각각의 백분위수 컷-오프에서, 낮은 발현 수준 하위그룹과 비교하여 높은 발현 수준 하위그룹에서 더 높은 객관적인 반응 속도(ORR)가 관측되었다(표 11). PD-L1, CXCL9 및 IFNG 발현 수준이 증가함에 따라 PFS 및 OS 이득 증가의 구배가 관측되었다(도 7a~7b, 8a~8b 및 9). POPLAR 환자 모집단에서 효능 중점과 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준의 연관성의 요약이 표 11에 제시되어 있다. 더 높은 ORR은 아테졸리주맙으로 치료받은 환자에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 증가된 면역-점수 발현 수준과 연관이 있는 반면, 도세탁셀-처리된 환자는 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 증가함에 따라 ORR에서 개선을 경험하지 않았다.

표 11: POPLAR 시험에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 발현 수준과 효능 중점의 연관성 요약

발현 수준 백분위수	PFS HR(95% CI) ^a	OS HR(95% CI) ^a	ORR (아테졸리주맙 vs
≥ 25%	0.87(0.63, 1.21)	0.67(0.46, 0.97)	14% vs 13%
≥50%(중앙값)	0.68(0.45, 1.02)	0.59(0.38, 0.93)	18% vs 15%
≥ 75%	0.61(0.35, 1.08)	0.55(0.29, 1.03)	24% vs 13%
BEP(n = 113 vs 112) ^b	0.92(0.7, 1.22)	0.69(0.5, 0.95)	32% vs 8%
ITT(n = 144 vs 143) ^b	0.92(0.71, 1.20)	0.69(0.49, 0.98)	15% vs 15%
BEP, 바이오마커 평가 가능 인구. ^a 각각의 발현 수준 백분위수 컷-오프에서 아테졸리주맙 대 도세탁셀에 대한 조정되지 않고 계층화되지 않은 HRs.			

함께, 이들 데이터는 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPD3280A))를 포함하는 치료의 치료적 효능을 예측하는 예측 바이오마커로서 작용할 수 있음을 보여준다. 결과적으로, PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPD3280A))를 포함하는 치료로부터 PFS 이득 및 OS 이득을 유도하는 암(예를 들어, NSCLC) 환자를 식별하기 위해, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준(예를 들어, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준)의 평가를 사용할 수 있다.

실시에 3. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준과 아테졸리주맙(MPD3280A) 치료에 대한 UBC 환자의 임상 반응 사이의 연관성

RNA-기반 분자 검정을 이용하여, 아테졸리주맙이 단일 요법으로서 투여된 II 상 임상시험(IMvigor210 시험)에 등록된 진행된 요로 방광암(UBC)을 가진 개체에서 아테졸리주맙(MPD3280A), 항-PD-L1 항체에 의한 치료에 대한 임상 반응과 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준 사이의 연관성을 평가하였다.

연구 설계

II 상 IMvigor210 시험의 코호트 2에 있는 진행된 UBC 환자로부터의 전처리 중앙 시료(임상 시험 ID 번호: NCT02108652)를 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준에 대해 평가하였다. 환자가 조직학적으로 또는 세포학적으로 국소 진행성 또는 전이성 이행 세포 암종 또는 요로상피(예를 들어, 신우, 요관, 비뇨기 방광, 또는 요도); 이전 백금계 레지멘으로 치료 중 또는 치료 후 진행하는 질환; 0 또는 1의 ECOG 성능 상태; 12주 이상의 기대 수명; RECIST v1.1에 의해 정의된 측정가능한 질환; 및 적절한 혈액성 및 말단-장기 기능을 갖는 경우, IMvigor210 시험의 코호트 2에 등록할 자격이 있었다. 이 단일 군 연구에서, 모든 참가자는 21-일 주기의 제1일

에 3주마다 1200 mg의 용량으로 정맥내로 아테졸리주맵을 투여받았다. 시험의 코호트 2의 참가자의 치료는 참가자가 임상적 이득을 경험하는 한, 즉 감당할 수 없는 독성이 없는 한 계속될 수 있었다.

- [0808] PD-L1, CXCL9 및 IFNG 발현 및 MPDL3280A의 효능 분석
- [0809] PD-L1, CXCL9 및 IFNG 유전자 발현 상태가 아테졸리주맵(MPDL3280A) 치료에 대한 환자 반응과 관련이 있는지 여부를 평가하기 위해, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 유전자 발현 수준을 각각의 환자로부터 취득된 전처리, FFPE 종양 샘플에서 평가하였다. RNA를 FFPE 종양 섹션으로부터 단리하고, 및 PD-L1, CXCL9, 및 IFNG 유전자 발현을 RNA-서열분석(RNA-seq)을 사용하여 측정하고, 정규화하였다.
- [0810] 환자로부터 취득된 종양 시료는 모집단의 주어진 백분위 수(66번째 백분위수)에 대한 컷-오프 값에 대한 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 기초하여 상이한 높은 또는 낮은 발현 수준 하위그룹으로 분류되었다. 66번째 백분위수 컷-오프 값은 분석된 모집단에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 모든 면역-점수 발현 수준의 66% 이상인 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다.
- [0811] IMvigor210 시험의 단일 아테졸리주맵 군에 대한 효능 결과를 높은 발현 수준 및 낮은 발현 수준 하위그룹에 대해 비교하였다. 높은 발현 수준은 66번째 백분위수 컷-오프 이상의 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 낮은 발현 수준은 66번째 백분위수 컷-오프 미만의 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다.
- [0812] IMvigor210 시험으로부터의 환자의 OS를 본 명세서에 정의된 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 발현 수준 컷-오프(예를 들어, 66번째 백분위수 컷-오프)에 대해 평가하였다. 도 10에 도시된 전체 생존(OS)의 카플란-마이어 곡선(Kaplan-Meier Curve)에 나타난 바와 같이, IMvigor210 시험의 코호트2에서 분석은 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준과 UBC 환자에서 아테졸리주맵의 개선된 치료 이득과의 연관성을 보여준다. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 정규화된 발현 수준이 낮은 환자(즉, 66% 백분위수 컷-오프 미만)와 비교하여, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 높은 환자(즉, 66% 백분위수 컷-오프 이상)에서 증가된 OS 이득(OS HR(95% CI) = 0.66(0.46-0.93))이 관측되었다(도 10).
- [0813] 함께, 이들 데이터는 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵(MPDL3280A))를 포함하는 치료의 치료적 효능을 예측하는 예측 바이오마커로서 작용할 수 있음을 보여준다. 결과적으로, PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵(MPDL3280A))를 포함하는 치료로부터 OS 이득을 유도하는 암(예를 들어, UBC) 환자를 식별하기 위해, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준(예를 들어, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준)의 평가를 사용할 수 있다.
- [0814] 실시예 4. PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A 및 PD-1의 발현 수준과 MPDL3280A 및 베바시주맵에 의한 치료에 대한 신장 세포 암종(RCC)을 갖는 환자의 임상 반응 사이의 연관성
- [0815] 베바시주맵과 조합된 항-PD-L1 항체인 아테졸리주맵(MPDL3280A)에 의한 치료에 대한 임상 반응과, 아테졸리주맵이 베바시주맵(AVASTIN®)과 병용 투여되는 II 상 임상 시험(IMmotion150 시험)에 등록된 진행성 신장 세포 암종(RCC)을 가진 개체의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A 및 PD-1의 발현 수준 사이의 연관성을 평가하기 위해, RNA-기반 분자 검정을 사용하였다.
- [0816] 연구 설계
- [0817] 환자는 하기에 등록할 자격이 있으며: IMmotion150 시험(임상시험 ID 번호: NCT01984242) 이들이 아쥬반트 스테팅에서의 치료; RECIST v1.1에 의해 정의된 측정가능한 질환; 70 이상의 Karnofsky 성능 점수; 및 적절한 혈액성 및 말단-장기 기능을 포함하여 임의의 전신 제제로 이전에 처리되지 않은 투명 세포 조직학 성분 및/또는 육종양 조직학 성분을 갖는 절제불가능한 진행성 또는 전이성 RCC를 보유한 경우. (i) 아테졸리주맵 및 베바시주맵을 각각의 6-주 사이클의 1일 및 22일에 3주마다 정맥내로 15 mg/kg의 용량으로; (ii) 아테졸리주맵을 각각의 6-주 사이클의 1일 및 22일에 3주마다 정맥내로 1200 mg의 용량으로; 또는 (iii) 수니티닙을 각각의 6-주 사이클의 1 내지 28일에 매일 1회 50 mg의 용량으로 투여받도록 참가자를 무작위로 추출하였다. 연구자들이 임상적 이득을 경험하는 한, 즉 허용될 수 없는 독성 또는 질병 진행으로 인한 증상 악화가 없는 한, 연구의 각각의 부분(arm)에서 치료를 계속할 수 있었다.
- [0818] PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A 및 PD-1 발현 및 MPDL3280A의 효능의 분석
- [0819] PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 유전자 발현 상태가 베바시주맵과 조합한 아테졸리주맵(MPDL3280A) 치료에

대한 환자 반응과 관련이 있는지 여부를 평가하기 위해, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 유전자 발현 수준을 각각의 환자로부터 수득된 전처리, FFPE 종양 샘플에서 평가하였다. RNA를 FFPE 종양 섹션으로부터 단리하고, 및 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 유전자 발현을 RNA-서열분석(RNA-seq)을 사용하여 측정 및 정규화하였다.

- [0820] 환자로부터 수득된 종양 시료는 모집단의 주어진 백분위 수(예를 들어, 50번째 백분위수)에 대한 컷-오프 값에 대한 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준에 기초하여 상이한 높은 또는 낮은 발현 수준 하위그룹으로 분류되었다. 50번째 백분위수 컷-오프 값은 분석된 모집단에서 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 모든 면역-점수 발현 수준의 50% 이상인 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다.
- [0821] IMmotion150 시험의 아테졸리주맙 및 베바시주맙 조합 군 및 수니티닙 군에 대한 효능 결과를 높은 발현 수준 및 낮은 발현 수준 하위그룹에 대해 비교하였다. 높은 발현 수준은 50번째 백분위수 컷-오프 또는 그 초과인 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 낮은 발현 수준은 50번째 백분위수 컷-오프 미만의 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다.
- [0822] IMmotion150 시험으로부터의 환자의 PFS를 본 명세서에 정의된 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1 발현 수준 컷-오프(즉, 50번째 백분위수 컷-오프)에 대해 평가하였다. 분석은 무작위 IMmotion150 시험에서 RCC를 갖는 환자에서 수니티닙에 의한 치료와 비교하여 아테졸리주맙 및 베바시주맙에 의한 치료의 효능이 개선된 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준의 연관성 경향을 보여준다(도 11). 50% 백분위수 컷-오프에 대한 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 높은 환자에서 증가된 PFS 이득(PFS HR (95% CI) = 0.54 (0.33-0.9))이 관측되었다(도 11).
- [0823] 이 데이터는 PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준이 PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPDL3280A))를 포함하는 치료의 치료적 효능을 예측하는 예측 바이오마커로서 작용할 수 있음을 보여준다. 결과적으로, 예를 들어 PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맙(MPDL3280A))를 포함하는 치료로부터 PFS 이득을 유도하는 암(예를 들어, RCC) 환자를 식별하기 위해, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 발현 수준(예를 들어, PD-L1, IFNG, GZMB, CD8A, 및 PD-1의 면역-점수 발현 수준)의 평가를 사용할 수 있다.
- [0824] 실시예 5. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준과 아테졸리주맙(MPDL3280A) 치료에 대한 삼중-음성 유방암(TNBC) 환자의 임상 반응과의 연관성
- [0825] 항-PD-L1 항체인, 아테졸리주맙(MPDL3280A)이 단일요법으로 투여된, I 상 임상시험에 등록된 삼중-음성 유방암(TNBC) 환자에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준을 평가하기 위해, RNA-서열분석(RNA-seq)을 사용하였다.
- [0826] I 상 PCD4989g 시험에서 TNBC 환자로부터의 전처리 FFPE 종양 시료(임상 시험 ID 번호: NCT01375842)는 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준에 대해 평가하였다. 종양 시료로부터 RNA를 단리하고, RNA-seq를 사용하여 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 유전자 발현을 측정하였다.
- [0827] 환자로부터 수득한 종양 시료를 컷-오프 값에 대한 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 기초하여 높은 또는 낮은 발현 수준 하위그룹으로 분류하였다. 컷-오프 값은 분석된 모집단에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 모든 면역-점수 발현 수준의 50% 이상인, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 의해 정의되었다(즉, 50번째 백분위수 컷-오프). 높은 발현 수준 하위그룹은 50번째 백분위수 컷-오프 및 그 초과인 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 의해 정의되었다. 낮은 발현 수준 하위그룹은 50번째 백분위수 컷-오프 미만에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다.
- [0828] 도 12의 전체 생존(OS)의 카플란-마이어 곡선에 나타난 바와 같이, 분석은 PCD4989g 시험에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준과 TNBC를 갖는 환자에서 아테졸리주맙에 의한 치료 효능 개선과의 연관성을 보여준다. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 정규화된 발현 수준이 낮은 환자(즉, 50번째 백분위수 컷-오프 미만)와 비교하여, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 높은 환자(즉, 50번째 백분위수 컷-오프 이상)에서 증가된 OS 이득(OS HR(95% CI) = 0.55(0.33-0.93))이 관찰되었다(도 12). 또한, 도 13의 박스 플롯에 도시된 바와 같이, 분석은 증가된 ORR 이득(예를 들어, 완전한 반응 또는 부분적인 반응(CR/PR), 안정한 질환(SD) 또는 진행성 질환(PD))과 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준과의 연관성이 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 더 높은 면역-점수 발현 수준과 상관 관계가 있음을 보여준다.
- [0829] 함께, 이 데이터는 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준이 PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항

체, 예를 들어, 아테졸리주맵(MPD3280A))를 포함하는 치료의 치료적 효능을 예측하는 예측 바이오마커로서 작용할 수 있음을 보여준다. 결과적으로, PD-L1 결합 길항제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예를 들어, 아테졸리주맵(MPD3280A))를 포함하는 치료로부터 OS 및/또는 ORR 이득을 유도하는 암(예를 들어, TNBC) 환자를 식별하기 위해, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준(예를 들어, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준)의 평가를 사용할 수 있다.

- [0830] 실시예 6. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준과 아테졸리주맵(MPD3280A)을 포함한 병용 요법에 의한 치료에 대한 NSCLC 환자의 임상 반응 사이의 연관성
- [0831] III 상 IMpower150 시험(임상시험 ID 번호 NCT02366143)은 베바시주맵 및 화학요법 레지멘에 아테졸리주맵을 추가하는 것이 임상적 이득을 제공할 것인지 여부 및 아테졸리주맵이 베바시주맵 및 화학요법 레지멘에서 베바시주맵을 대체할 수 있는지 여부를 다루기 위해 설계되었다.
- [0832] 방법
- [0833] 환자
- [0834] 환자는 화학요법-나이브, 비-편평상피, 단계 IV 또는 재발성 mNSCLC를 가졌다. 환자는 또한 RECIST v1.1-측정 가능한 질환, 기준 ECOG 수행 상태 0/1, 바이오마커 시험에 이용가능한 종양 조직을 갖고, 베바시주맵-적격이었다. EGFR/ALK 게놈 변형이 있는 환자는 1개 이상의 승인된 티로신 키나제 억제제(TKI)로 질환 진행/치료 불내성을 가졌다. 치료받지 않은 중추신경계 전이, 자가면역 질환이 있거나, 무작위화전 6주 미만의 사전 면역요법/항-CTLA-4 요법 또는 무작위화전 2주 미만의 전신 면역억제성 약물을 받은 환자는 제외시켰다. 사전 (신)아주반트 요법을 받은 환자는 마지막 치료가 무작위화 전 6개월 이상이면 자격이 있었다.
- [0835] 연구 설계 및 치료
- [0836] IMpower150은 전반적인, 공개 라벨인, Phase III 시험이었다. 환자는 1:1:1로 무작위 추출되어, 아테졸리주맵, 카보플라틴 및 파클리탁셀(ACP); 아테졸리주맵, 베바시주맵, 카보플라틴 및 파클리탁셀(ABCP); 또는 베바시주맵, 카보플라틴 및 파클리탁셀(BCP)을 투여받았다. 무작위화는 성별, 기준선에서의 간 전이의 존재 및 PD-L1 발현에 의해 계층화하였다.
- [0837] 유도 치료는 4 또는 6(무작위화 전 조사자의 재량으로) 21-일 주기로 투여하였다. 투여량은 1200 mg 아테졸리주맵, 15 mg/kg 베바시주맵, 200 mg/m² 파클리탁셀(아시아 인종의 경우 175 mg/m²)이며, 및 농도-시간 곡선하의 면적(AUC)은 6 mg/mL/분 카보플라틴이었으며, 모두 사이클 당 1일에 제공되었다. 유도 후, 환자는 감당할 수 없는 독성/RECIST v1.1-질환 진행까지 아테졸리주맵/베바시주맵을 계속하였다. 임상적 이득의 증거가 존재하는 경우, 후-진행 아테졸리주맵을 계속 허용하였다. 아테졸리주맵으로의 교차는 허용되지 않았다.
- [0838] 종점 및 평가
- [0839] 공동-일차 종점은 ITT-WT (EGFR/ALK 게놈 변형이 없는 환자)에서 그리고 PD-L1, CXCL9 및 IFNG(높은 면역-점수 발현 수준(ISEL^{높은})-WT)의 높은 면역-점수 발현 수준을 갖는 ITT-WT 환자에서 PFS(RECIST v1.1)였고, 뿐만 아니라 ITT-WT에서 OS였다. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 핵산 발현 수준은 기준선 종양 조직으로부터 단리된 RNA를 사용하여 PDL1, CXCL9 및 IFNG mRNA 발현에 의해 정의되고, 정량적 실시간 중합효소 연쇄 반응(Roche Molecular Systems)을 사용하여 측정하였다. 분석된 유전자에 대한 정규화된, 평균 dCT 값을 반영하는 면역-점수 발현 수준을 대조군 유전자에 대한 각각의 표적 유전자의 평균 발현으로부터 유도하였다. 이 연구에서, 높은 면역-점수 발현 수준(ISEL^{높은})은 미리 정의된 컷-오프 값(즉, -1.91의 평균 정규화된 dCt) 이상의 면역-점수 발현 수준으로 정의되었으며, 및 낮은 면역-점수 발현 수준(ISEL^{낮음})은 이전 데이터에 기초하여 -1.91 미만으로 정의되었다(Kowanetz 등, J. Thorac. Oncol. 12:S1817-8, 2017).
- [0840] 주요 보조 목표에는 ITT의 PFS 및 OS, ITT-WT의 독립적인 검토 설비(IRF)-평가된 PFS, 객관적인 반응 속도(ORR) 및 반응 기간(DOR; RECIST v1.1) 및 안전성을 포함하였다.
- [0841] 환자는 선별 동안, RECIST v1.1-질환 진행 또는 초기 질환 진행 후 아테졸리주맵을 계속한 환자의 임상적 이득 상실까지 첫 48주 동안 1일 1주기로부터 6주마다, 그리고 그 후 9주마다 종양 평가를 받았다. 부작용(AE)은 NCI-CTCAE v4.0을 사용하여 평가되었다.
- [0842] 통계적인 분석

- [0843] 간단히 말해서, 아테졸리주맙을 BCP 요법에 첨가하하는 것이 이득을 입증하지 않은 경우, 아테졸리주맙에 대한 베바시주맙의 대체(ACP vs BCP)로 상당한 PFS 또는 OS 이득의 불가능성으로 인해 ABCP와 BCP 사이에서 공동-일차 종점을 먼저 시험하였다. 0.025의 단측 유의 수준에서 전체 유형-I 오류율을 엄격하게 제어하기 위해, 0.006의 1-측 α 가 PFS(2주분석 모집단의 경우 0.003으로 분할)에 할당되고, 및 0.019의 1-측 α 가 OS(ITT-WT)에 할당되었다(도 14)(Dmitrienko 등, Stat. Med. 32:1079-111, 2013 and Dmitrienko 등, Stat. Med. 32:5172-218, 2013). 임의의 PFS 비교가 통계적으로 유의하면, OS 비교를 위해 α 가 재순환된다(Dmitrienko 등, Stat. Med. 32:1079-111, 2013 and Dmitrienko 등, Stat. Med. 32:5172-218, 2013). OS가 ABCP 대 BCP에서 통계적으로 유의한 경우, 나머지 α 는 ACP와 BCP 사이의 PFS 및 OS를 테스트하기 위해 전달된 다음, 상당한 경우, EGFR/ALK-돌연변이체 모집단을 포함하여 ITT에서 PFS 및 OS를 테스트한다(도 14)(Dmitrienko 등, Stat. Med. 32:1079-111, 2013 and Dmitrienko 등, Stat. Med. 32:5172-218, 2013).
- [0844] ABCP 및 BCP 결합에 대한 ITT-WT에서 약 516개의 PFS 및 507개의 OS 이벤트가 발생했을 때 최종 PFS 및 OS 분석을 계획하였다. 최종 PFS 분석 시점에 중간 OS 분석이 계획되었으며, ABCP 및 BCP가 결합된 ITT-WT 집단에서 약 370개의 OS 이벤트가 발생했을 것으로 예상된다. 최종 PFS 분석에서 OS 이벤트가 유의미하게 <370인 경우, 0.0001의 공칭 2-측 α 가 첫번째 중간 OS 분석에 사용된다. 이 경우, ABCP 대 BCP OS 데이터가 성숙되면 ACP 대 BCP에서 PFS 및 OS의 형식적 통계적인 테스트가 나중에 수행된다.
- [0845] PFS 및 OS에 대한 치료 비교는 계층화된 로그-순위 테스트에 기초하였으며; 계층화된 콕스(Cox) 회귀 모델을 사용하여 HR을 추정하고, Brookmeyer-Crowley 방법론을 사용하여 95% CI를 계산했다. 카플란-마이어 방법론을 사용하여 중앙값을 추정했다.
- [0846] 콕스 비례 위험 모델 및 카플란-마이어 중앙값 추정치로부터 추정된 계층화되지 않은 HR을 사용하여 치료 효과의 일관성을 평가하기 위해 사전-명시된 하위그룹 분석을 수행했다.
- [0847] 결과
- [0848] 환자
- [0849] 1202명의 환자를 240개 사이트(26개국)에 등록하고, 402, 400, 400명의 환자를 각각 ACP, ABCP 및 BCP에 무작위로 추출하였다(도 15). ITT-WT는 1040명의 환자(ITT의 86.5%; ACP, 348; ABCP, 356; BCP, 336)로 구성되었다. 면역-점수 발현 수준은 ITT-WT 환자의 95.6%에서 평가할 수 있었다. ISEL^{높은}-WT는 445명의 환자(ITT-WT의 42.8%; ACP, 161; ABCP, 155; BCP, 129)로 구성되었다.
- [0850] 기준선 특성은 일반적으로 ABCP와 BCP간에 균형을 이루었다(표 12 및 13). ABCP에서 3명의 환자(12.0%)와 EGFR/ALK 게놈 변형이 있는 BCP에서 4명의 환자(12.5%)는 각각의 국가에서 승인된 TKI 요법의 이용가능성이 없기 때문에 사전에 TKI 요법이 보고되지 않았다.

표 12. ITT 모집단의 기준선 특성

특성	ITT	
	ABCP (N=400)	BCP (N=400)
연령 — 세		
중앙값	63	63
범위	31–89	31–90
연령 그룹 — 수치(%)		
<65 세	215(53.8)	226(56.5)
65 내지 74 세	149(37.3)	132(33.0)
75 내지 84 세	33(8.3)	39(9.8)
≥85 세	3(0.8)	3(0.8)
성별 — 수치(%)		
남성	240(60.0)	239(59.8)
등록시 간 전이 — 수치(%)		
부재	347(86.8)	343(85.8)
면역-점수 발현 수준 — 수치(%)*		
높음	166(41.5)	148(37.0)
낮음	217(54.3)	231(57.8)
알려지지 않음	17(4.3)	21(5.3)
인종 — 수치(%)		
백인	322(80.5)	335(83.8)
아시아인	56(14.0)	46(11.5)
흑인	3(0.8)	12(3.0)
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	3(0.8)	1(0.3)
복합	3(0.8)	0
알려지지 않음	13(3.3)	6(1.5)
ECOG 성능 상태 — 수치(%)		
0	159(40.1)	179(45.1)
1	238(59.9)	218(54.9)
담배 사용력 — 수치(%)		

[0851]

전혀 없음	82(20.5)	77(19.3)
현재	90(22.5)	92(23.0)
과거	228(57.0)	231(57.8)
비-편평 조직학 — 수치(%)		
선암종	378(94.5)	377(94.3)
기타 [†]	19(4.8)	17(4.3)
알려지지 않거나 평가되지 않음	3(0.8)	6(1.5)
EGFR 돌연변이 상태 — 수치(%)		
양성	35(8.8)	45(11.3)
음성	352(88.0)	345(86.3)
알려지지 않음	13(3.3)	10(2.5)
EML4-ALK 재배열 상태 — 수치(%)		
양성	13(3.3)	21(5.3)
음성	383(95.8)	375(93.8)
알려지지 않음	4(1.0)	4(1.0)
KRAS 돌연변이 상태 — 수치(%)		
양성	47(11.8)	38(9.5)
음성	59(14.8)	77(19.3)
알려지지 않음	294(73.5)	285(71.3)

*-1.91 의 ISEL-컷-오프를 사용함.

[†] 다른 것에는 신경 내분비 특징을 가진 선암종, 선편평세포, 세기관지폐포 암종, 대세포, 육종양, 및 미분화가 포함된다.

ABCP는 아테졸리주맙 + 베바시주맙 + 카보플라틴 + 파클리탁셀을 나타내고; BCP, 베바시주맙 + 카보플라틴 + 파클리탁셀을 나타내고; 동부 협동 종양학 그룹(ECOG); IC, 중앙-침윤 면역 세포; ITT, 치료-의사; PD-L1, 프로그래밍된 사멸-리간드 1; TC, 중앙 세포; WT, 야생형.

표 13.1 차 분석 모집단의 기준선 특성

특성	ITT-WT		ISEL ^{높음} -WT	
	ABCP (n=356)	BCP (n=336)	ABCP (n=155)	BCP (n=129)
연령 — 세				
중앙값	63	63	66	63
범위	31-89	41-87	31-89	41-82

[0852]

연령 그룹 — 수치(%)				
<65 세	191(53.7)	184(54.8)	71(45.8)	74(57.4)
65 내지 74 세	130(36.5)	118(35.1)	69(44.5)	44(34.1)
75 내지 84 세	32(9.0)	32(9.5)	12(7.7)	11(8.5)
≥85 세	3(0.8)	2(0.6)	3(1.9)	0
성별 — 수치(%)				
남성	217(61.0)	208(61.9)	94(60.6)	74(57.4)
등록시 간 전이 — 수치(%)				
없음	309(86.8)	289(86.0)	137(88.4)	115(89.1)
면역-점수 발현 수준 — 수치(%)*				
높음	155(43.5)	129(38.4)	155(100)	129(100)
낮음	186(52.2)	188(56.0)	0	0
알려지지 않음	15(4.2)	19(5.7)	0	0
인종 — 수치(%)				
백인	294(82.6)	296(88.1)	125(80.6)	106(82.2)
아시아인	42(11.8)	23(6.8)	22(14.2)	13(10.1)
흑인	3(0.8)	11(3.3)	2(1.3)	6(4.7)
아메리칸 인디언 또는 알래스카 원주민	3(0.8)	1(0.3)	0	1(0.8)
복합	2(0.6)	0	1(0.6)	0
알려지지 않음	12(3.4)	5(1.5)	5(3.2)	3(2.3)
ECOG 성능 상태 — 수치(%)				
0	139(39.0)	143(42.6)	57(36.8)	64(49.6)
1	214(60.1)	190(56.5)	98(63.2)	65(50.4)
0/1 이외	3(0.8)	3(0.9)	0	0
담배 사용력 — 수치(%)				
전혀 없음	58(16.3)	50(14.9)	22(14.2)	19(14.7)
현재	83(23.3)	84(25.0)	29(18.7)	29(22.5)
과거	215(60.4)	202(60.1)	104(67.1)	81(62.8)

[0853]

비-편평 조직학 — 수치(%)				
선암종	335(94.1)	315(93.8)	145(93.5)	118(91.5)
기타†	18(5.1)	15(4.5)	10(6.5)	7(5.4)
알려지지 않거나 평가되지 않음	3(0.8)	6(1.8)	0	4(3.1)
EGFR 돌연변이 상태 — 수치(%)				
음성	344(96.6)	328(97.6)	150(96.8)	128(99.2)
알려지지 않음	12(3.4)	8(2.4)	5(3.2)	1(0.8)
EML4-ALK 재배열 상태 — 수치(%)				
음성	353(99.2)	334(99.4)	154(99.4)	129(100)
알려지지 않음	3(0.8)	2(0.6)	1(0.6)	0
KRAS 돌연변이 상태 — 수치(%)				
양성	44(12.4)	36(10.7)	20(12.9)	15(11.6)
음성	55(15.4)	69(20.5)	21(13.5)	27(20.9)
알려지지 않음	257(72.2)	231(68.8)	114(73.5)	87(67.4)

* -1.91의 ISEL 컷-오프를 사용함.

† 다른 것에는 신경 내분비 특징을 가진 선암종, 선편평세포, 세기관지폐포 암종, 대세포, 육종양, 및 미분화가 포함된다.

[0854]

[0855]

1차 PFS 분석 - ABCP 대 BCP 군

[0856]

데이터 컷-오프시 최소 생존 추적 관찰은 9.5개월(ABCP 및 BCP 각각에 대한 ITT-WT 중간 추적 관찰, 15.4 및 15.5개월)이었다.

[0857]

ITT-WT(ABCP 및 BCP 조합)에서 517/692명의 환자(74.7%)가 PFS 이벤트를 가졌다. ABCP 대 BCP의 상당한 PFS 이득이 관찰되었다; 계층화된(무작위화 인자마다) HR은 0.617(95% CI, 0.517-0.737; $P < 0.0001$; ABCP:241/356(67.7%) vs. BCP:276/336(82.1%) 이벤트)이었으며, 평균 PFS 8.3 대 6.8개월(도 16)이다. 6개월에, PFS 속도는 ABCP 대 BCP의 경우 66.9% 대 56.1%였으며; 12개월에 36.5% 대 18.0%였다. 이러한 결과는 중앙 IRF-평가(도 17a 및 17b)에 의해 확인하였다.

[0858]

ISEL^{높은}-WT에서, 200/284명의 환자(70.4%)가 PFS 이벤트를 가졌다. (성별 및 간 전이에 의해) 계층화된 HR은 0.505(95% CI, 0.377-0.675; $P < 0.0001$ 였으며; ABCP:97/155(62.6%) 대 BCP:103/129(79.8%) 이벤트)이고, ABCP 대 BCP의 경우 중앙 PFS는 11.3개월 대 6.8개월이었다(도 18a 및 18b). 6개월에, PFS 속도는 ABCP 대 BCP의 경우 71.7% 대 57.0%였으며; 12개월에, PFS 속도는 ABCP 대 BCP의 경우 46.0% 대 18.0%였다. ABCP 대 BCP의 경우 최대 약 21.8개월 대 5.5개월의 중간 PFS가 -0.24의 컷-오프 값을 사용하는 ISEL^{높은} 환자에서 관측되었으며, 이는 15.7% 유병률에 해당한다(도 19).

[0859]

EGFR 돌연변이 또는 ALK 전좌(EGFR/ALK+)를 가진 환자는 또한 ABCP 대 BCP의 PFS 이득도 실증하였다(도 20). EGFR/ALK 유전자 변이 환자를 포함한 모든 등록 환자(ITT)도 BCP 요법과 비교하여 ABCP 요법의 혜택을 받았다(도 21). HR은 0.610(95% CI, 0.517-0.720; $P < 0.0001$)이었으며, ABCP 대 BCP의 경우 8.3개월 대 6.8개월의 평균 PFS를 나타냈다. 6개월에, PFS 속도는 ABCP 대 BCP의 경우 66.7% 대 55.6%였으며; 12개월에, PFS 속도는 ABCP 대 BCP의 경우 36.5% 대 18.6%였다.

[0860]

또한, 간 전이 및 KRAS 돌연변이가 있는 환자를 포함하여 주요 임상 및 바이오마커 하위그룹에서 ABCP 대 BCP의 PFS 이득이 관측되었다(도 22). EGFR/ALK 유전자 변이 환자에서 관측된 이득은 TKI 실패 후 단일요법으로서 PD-L1/PD-1 억제제의 사용을 조사하는 임상 시험에서 이들 환자의 표준 화학요법에 비해 효능 개선이 나타나지 않았다는 점에서 주목할 만하다(Rittmeyer 등, Lancet. 389:255-65, 2017, Borghaei 등, N.Engl.J. Med.

373:1627-39, 2015, 및 Herbst 등, Lancet. 387:1540-50, 2016). 게다가, 이러한 환자는 입증된 치료 옵션이 제한되어 있고, 백금계 레지멘 ± PD-L1/PD-1 억제제의 효과는 3상 시험에서 이전에 조사되지 않았다(Peters 등, J. Clin. Oncol. 35:2781-9, 2017).

[0861] 예비 OS-ABCP 대 BCP 군

[0862] 데이터 컷-오프시, ITT-WT ABCP 및 BCP 군에서 310/692명의 환자(44.8%)가 사망했다. OS에 대한 (무작위화 인자 당) 계층화된 HR은 0.775(95% CI, 0.619-0.970)이었으며; $P = 0.0262$; ABCP:144/356(40.4%) 대 BCP:166/336(49.4%) 이벤트), ABCP 대 BCP에서 19.2 대 14.4개월의 중앙 OS였다(도 23). 따라서, BCP 군과 비교하여 ABCP 군의 수치 개선이 ITT-WT 환자에서 OS에 대해 관측되었다.

[0863] ORR 및 DOR - ABCP 대 BCP 군

[0864] ITT-WT에서 확인되지 않은 ORR은 ABCP 및 BCP에서 63.5% 및 48.0%였으며; ABCP에서 더 완전한 반응이 관측되었다. 결과는 ISEL^{표준}-WT에서 유사하였다(표 14). ITT-WT에서 ABCP 및 BCP의 중앙 DOR은 9.0개월 및 5.7개월이었다. ISEL^{표준}-WT에서, 중앙 DOR은 각각 11.2개월 및 5.7개월이었다(표 14).

표 14. ORR(객관적인 반응 속도) 및 반응 기간(DOR)

	ABCP	BCP
객관적인 반응 속도		
ITT-WT — no.	n=353	n=331
객관적인 반응 — 수치(%) (95% CI)	224(63.5)(58-68)	159(48.0)(43-54)
완전한 반응	13(3.7)(2-6)	4(1.2)(0-3)
부분적인 반응	211(59.8)(54-65)	155(46.8)(41-52)
안정적인 질병	77(21.8)(18-26)	115(34.7)(30-40)
진행성 질병	18(5.1)(3-8)	27(8.2)(5-12)
누락 또는 가치없음	34(9.6)	30(9.1)
ISEL ^{표준} -WT — 수	n=153	n=127
객관적인 반응 — 수치(%) (95% CI)	106(69.3)(61-76)	68(53.5)(44-62)
완전한 반응	6(3.9)(1-8)	3(2.4)(0-7)
부분적인 반응	100(65.4)(57-73)	65(51.2)(42-60)
안정적인 질병	23(15.0)(10-22)	39(30.7)(23-40)
진행성 질병	6(3.9)(1-8)	10(7.9)(4-14)
누락 또는 가치없음	18(11.8)	10(7.9)
반응 지속†		
ITT-WT — no.	n=224	n=159
중앙값(범위), mo	9.0(0.4-24.9 [‡])	5.7(0.0 [‡] -22.1)
컷-오프시 지속적인 반응이 있는 환자 — 수치(%)	91(40.6)	32(20.1)
ISEL ^{표준} -WT — 수	n=106	n=68
중앙값(범위), mo	11.2(0.5-24.9 [‡])	5.7(0.0 [‡] -22.1)
컷-오프시 지속적인 반응이 있는 환자 — 수치(%)	49(46.2)	16(23.5)

† RECIST v1.1 에 따라 조사자가 결정한 객관적인 반응을 달성한 환자에서 반응 기간을 평가하였다.

‡ 검열받은 값.

[0865]

[0866] 이 III상, 무작위 시험의 결과는 비-편향한 mNSCLC에 대한 1차 치료로서 아테졸리주맙을 BCP에 첨가함으로써 PFS에서 임상적으로 및 통계적으로 상당한 개선을 나타냈다. ABCP는 PFS를 상당히 연장시켜, 질환 진행 또는 사망 위험을 38.3% 감소시켰고, 12-개월 PFS 비율을 18.0%에서 36.5%로 두배 증가시켰으며, ORR 대 BCP를 증가시켰다(각각 48.0% 대 63.5%).). 예비 OS 데이터는 아직 성숙하지는 않았지만(44.8% 이벤트-대-환자 비율) 유망한 것으로 보인다.

[0867] PFS 분석 - ACP 대 BCP 군

- [0868] BCP 암과 비교하여 ACP 군에서 PFS 강화를 평가한 결과, 높은 면역 발현-점수 수준은 -1.91의 1차 컷-오프에서 PFS를 풍부하게 하지 않았다(도 24 및 25a). 그러나, PFS 강화는 대략 25% 이하의 유병률($dCt = -0.91$)에 상응하는 더 높은 면역-점수 발현 수준 컷-오프에서 관측되었다(도 24 및 25b).
- [0869] 안전성
- [0870] 787명의 환자가 ABCP(393) 또는 BCP(394)를 받았다. ABCP의 경우, 평균 치료 기간은 아테졸리주맙(중간 용량, 12 [범위, 1-38])의 경우 8.2개월(범위, 0-26)이고, 베바시주맙(중간 용량, 10 [1-38])의 경우 6.7개월(0-26)이었다. BCP의 경우, 평균 치료 기간은 베바시주맙(중간 용량, 8 [1-33])으로 5.1개월(0-22)이었다. 군에 걸친 평균 화학요법 치료 기간은 2.2개월(0-5)이었다. BCP를 받은 환자의 31.7%가 후속적인 면역요법을 받았다.
- [0871] 치료-관련 AE는 각각 ABCP 및 BCP 환자의 94.4% 및 95.4%에서 발생했다(표 15). 등급 1-2 치료 관련 AE의 발생률은 ABCP 및 BCP에서 35.9% 및 45.4%였으며, 일시적이었으며; 가장 일반적인 등급 3-4 치료-관련 AE는 호중구 감소증, 감소된 중성구 수, 열성 호중구 감소증 및 고혈압이었다. ABCP 대 BCP를 받은 환자에서 발진, 구내염, 열성 호중구 감소증 및 객혈의 발생률이 <10% 증가하였다. 11명의 환자(2.8%)와 9명의 환자(2.3%)는 ABCP 및 BCP로 치료-관련 사망을 경험했다(표 15). ABCP로 인한 5명의 사망은 폐출혈로 인한 것이었으며, 그 중 4명은 위험성이 높은 환자(예를 들어, 대혈관의 중양 침윤 또는 캐비테이션)에서 발생했다. 이러한 이벤트는 시험 초반에 발생했으며, 고위험 특징을 가진 환자의 등록을 막기 위해 적격성 기준이 변경되었다. 치료-관련 중증 AE의 발생률은 각각 ABCP 및 BCP에서 25.4% 및 19.3%였다(표 15 및 16).
- [0872] 대부분의 면역-관련 AE(irAE)는 1-2 등급이었으며, ABCP에서 5 등급 irAE는 보고되지 않았다. 관측된 가장 흔한 irAE는 발진, 간염, 갑상선기능저하증, 갑상선기능항진증, 폐렴 및 결장염이었다.

표 15. 치료-관련 부작용

	ABCP (n=393)			BCP (n=394)		
환자 — 수치(%)	등급 1-2	등급 3-4	등급 5	등급 1-2	등급 3-4	등급 5
치료-관련 AEs	141(35.9)	219(55.7)	11(2.8)	179(45.4)	188(47.7)	9(2.3)
중증 치료-관련 AEs	15(3.8)	74(18.8)	11(2.8)	9(2.3)	58(14.7)	9(2.3)
임의의 군에서 발병률이 10% 이상인 치료-관련 AE, 임의의 군에서 발병률이 1% 이상인 등급 3-4 중증도, 또는 등급 5 중증도						
탈모증	183(46.6)	0	0	173(43.9)	0	0
메스꺼움	119(30.3)	15(3.8)	0	101(25.6)	8(2.0)	0
피로	88(22.4)	13(3.3)	0	79(20.1)	10(2.5)	0
빈혈	70(17.8)	24(6.1)	0	71(18.0)	23(5.8)	0
말초 신경병증	82(20.9)	6(1.5)	0	63(16.0)	3(0.8)	0
식욕 감소	77(19.6)	10(2.5)	0	56(14.2)	3(0.8)	0
설사	70(17.8)	11(2.8)	0	58(14.7)	2(0.5)	0
호중구 감소증	18(4.6)	54(13.7)	0	24(6.1)	44(11.2)	0
고혈압	50(12.7)	25(6.4)	0	42(10.7)	25(6.3)	0
관절통	63(16.0)	3(0.8)	0	55(14.0)	4(1.0)	0
말초 감각 신경병증	60(15.3)	5(1.3)	0	50(12.7)	6(1.5)	0
변비	65(16.5)	0	0	45(11.4)	0	0
무력증	52(13.2)	5(1.3)	0	53(13.5)	11(2.8)	0
코피	50(12.7)	4(1.0)	0	68(17.3)	0	0
구토	50(12.7)	6(1.5)	0	51(12.9)	5(1.3)	0
혈소판 수 감소	34(8.7)	20(5.1)	0	35(8.9)	9(2.3)	0
근육통	51(13.0)	2(0.5)	0	46(11.7)	1(0.3)	0
혈소판감소증	36(9.2)	16(4.1)	0	28(7.1)	17(4.3)	0
단백뇨	41(10.4)	10(2.5)	0	37(9.4)	11(2.8)	0
호중구 수 감소	14(3.6)	34(8.7)	0	10(2.5)	25(6.3)	0
발진	47(12.0)	5(1.3)	0	20(5.1)	0	0
구내염	43(10.9)	4(1.0)	0	20(5.1)	1(0.3)	0
감각이상	42(10.7)	0	0	36(9.1)	1(0.3)	0
호중구 감소성 발열	2(0.5)	33(8.4)	3(0.8)	0	23(5.8)	0
백혈구 수치 감소	14(3.6)	13(3.3)	0	10(2.5)	11(2.8)	0
체중 감소	20(5.1)	4(1.0)	0	18(4.6)	1(0.3)	0
ALT 증가	17(4.3)	4(1.0)	0	12(3.0)	1(0.3)	0
탈수증	9(2.3)	8(2.0)	0	11(2.8)	4(1.0)	0
AST 증가	16(4.1)	4(1.0)	0	8(2.0)	1(0.3)	0
백혈구 감소증	6(1.5)	7(1.8)	0	11(2.8)	4(1.0)	0
객혈	15(3.8)	0	3(0.8)	8(2.0)	0	0
저칼륨혈증	9(2.3)	7(1.8)	0	5(1.3)	2(0.5)	0
폐색전증	2(0.5)	7(1.8)	0	2(0.5)	8(2.0)	2(0.5)
저나트륨혈증	4(1.0)	8(2.0)	0	3(0.8)	4(1.0)	0
폐렴	3(0.8)	7(1.8)	0	2(0.5)	2(0.5)	1(0.3)
폐장염	5(1.3)	4(1.0)	0	0	0	0
대장염	3(0.8)	5(1.3)	0	0	0	0
트랜스아미나아제 증가	3(0.8)	4(1.0)	0	1(0.3)	0	0
폐출혈	0	0	2(0.5)	2(0.5)	0	2(0.5)
뇌혈관 사고	1(0.3)	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0

[0873]

장 천공	0	0	0	0	0	2(0.5)
후부 가역성 뇌병증 증후군	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)
패혈증	0	1(0.3)	0	0	0	1(0.3)
대동맥 박리	0	0	1(0.3)	0	0	0
장 폐색	0	0	1(0.3)	0	0	0

표 16. 안전성 개요

환자 — 수치(%)	ABCP (n=393)	BCP (n=394)
≥ 1 AE 를 갖는 환자	385(98.0)	390(99.0)
등급 3-4 AEs	242(61.6)	230(58.4)
등급 5 AEs	23(5.9)	21(5.3)
치료-관련 AEs*	371(94.4)	376(95.4)
치료-관련된 등급 3-4 AEs	219(55.7)	188(47.7)
치료-관련된 등급 5 AEs	11(2.8)	9(2.3)
심각한 AEs	165(42.0)	134(34.0)
치료-관련된 심각한 AEs*	100(25.4)	76(19.3)
임의의 치료에서 탈퇴로 이어지는 AE*	128(32.6)	98(24.9)
화학요법에서 탈퇴로 이어지는 AE	64(16.3)	58(14.7)

* 치료 관련 부작용(AE)의 발병률, 임의의 치료에서 철회되는 심각한 치료-관련 AE 및 AE는 임의의 치료를 위한 것이다.

[0874]

[0875]

실시에 7. PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 발현 수준과 아테졸리주맵(MPD3280A)에 의한 치료에 대한 mUC 환자의 임상 반응 사이의 연관성

[0876]

IMvigor211(임상 시험 ID 번호 NCT02302807)은 백금-치료된 전이성 요로성 암종(mUC)에서 아테졸리주맵 요법을 화학요법(탁산 또는 빈플루닌)과 비교한 큰 무작위화된, 3 상 임상 시험이다. 이 분석의 목적은 면역-점수 발현 수준에 의해 정의된 하위그룹의 임상 결과를 평가하는 것이었다.

[0877]

IMvigor211 시험은 백금계 화학요법으로 치료하는 동안 또는 치료한 후에 질환이 진행된 mUC에 대해 2개 이하의 이전 치료법을 가진 환자를 등록했다(Powles 등, Lancet. pii:S0140-6736(17)33297-X, 2017). 3주마다 정맥내로 투여하여 아테졸리주맵 1200 mg 또는 조사자의 화학요법(빈플루닌, 파클리탁셀 또는 도세탁셀)을 투여받도록 환자를 1:1로 무작위 추출하였다. 임상적 이득이 상실될 때까지 아테졸리주맵을 투여하고, RECIST v1.1 진행성 질환까지 화학요법을 투여하였다.

[0878]

하기에 의해 무작위화를 계층화하였다: 위험 인자의 수(이전 화학요법 시간 <3개월, 동부 협동 종양학 그룹 성능 상태 > 0; 헤모글로빈 <10 g/dL):0 대 1/2/3; 간 전이의 존재: 예 대 아니오; 조사자-사전-명시된 화학요법 선택: 빈플루닌 대 탁산.

[0879]

일차 종점은 전체 생존(OS)이었다. 주요 2차 종점에는 객관적인 반응 속도, 반응 기간 및 무진행 생존이 포함되었다. 탐색 종점은 중앙 면역 특이적- 또는 질환-관련 바이오마커와 효능 사이의 관계를 포함하였다. IFNG, CXCL9 및 PD-L1에 기초한 면역-점수 발현 수준을 평가하기 위해 RNA 서열분석을 사용하였다.

[0880]

먼저, ITT 모집단에서 OS를 분석했다(N = 931). ITT 모집단의 결과는 화학요법 치료 군과 비교하여 아테졸리주맵 치료 군에서 개선된 OS를 실증하였다(도 26).

[0881]

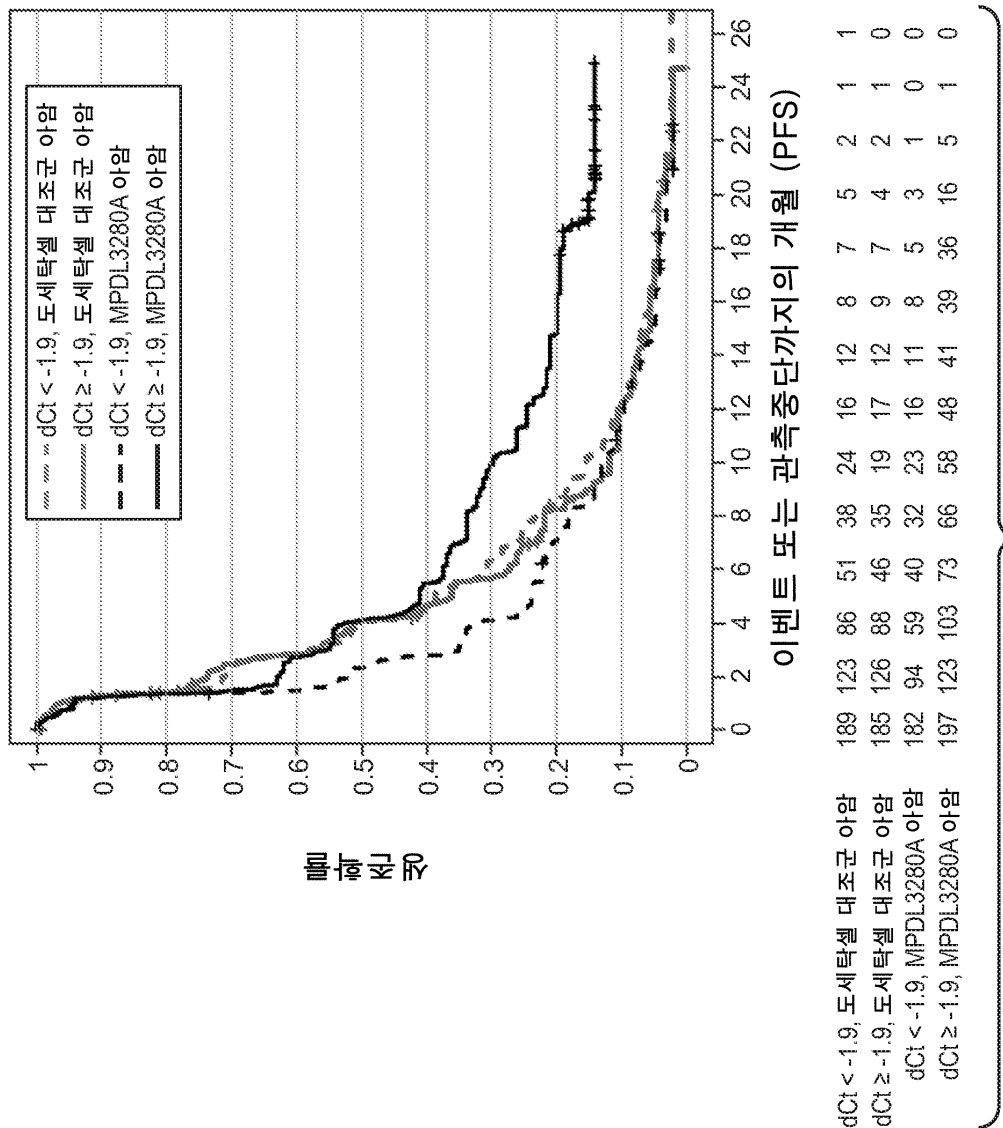
면역-점수 발현 수준의 함수로서 OS가 또한 평가되었다(도 27a 및 27b). 바이오마커 평가가능한 모집단은 793명의 환자를 포함하였다. PD-L1, CXCL9 및 IFNG 유전자 발현 상태가 아테졸리주맵(MPD3280A) 치료에 대한 환자 반응과 관련이 있는지를 평가하기 위해, PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준을 각각의 환자로부터 수득된 중앙 샘플에서 평가하였다. 환자로부터 수득한 중앙 표본을 분석된 모집단의 중간 면역-점수 발현 수준에 의해 정의된 컷-오프 값에 대한 PD-L1, CXCL9 및 IFNG의 면역-점수 발현 수준에 기초하여 높은 또는 낮은 발현 수준 하위그룹으로 분류하였다. 높은 면역-점수 발현 수준(ISEL^{높은})은 중간 컷-오프 또는 그 이상에서 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 낮은 면역-점수 발현 수준(ISEL^{낮은})은 중간 컷-오프 미만의 PD-L1, CXCL9 및 IFNG 면역-점수 발현 수준으로 정의되었다. 도 27a 및 27b에 도시된 바와 같이, ISEL^{높은} 중앙 상태는 두 군에서 더 나은 예후와 관련이 있었지만, ISEL^{높은} 모집단에서는 카플란-마이어 곡선의 분리가 관측되었다.

[0882] VII. 다른 실시예

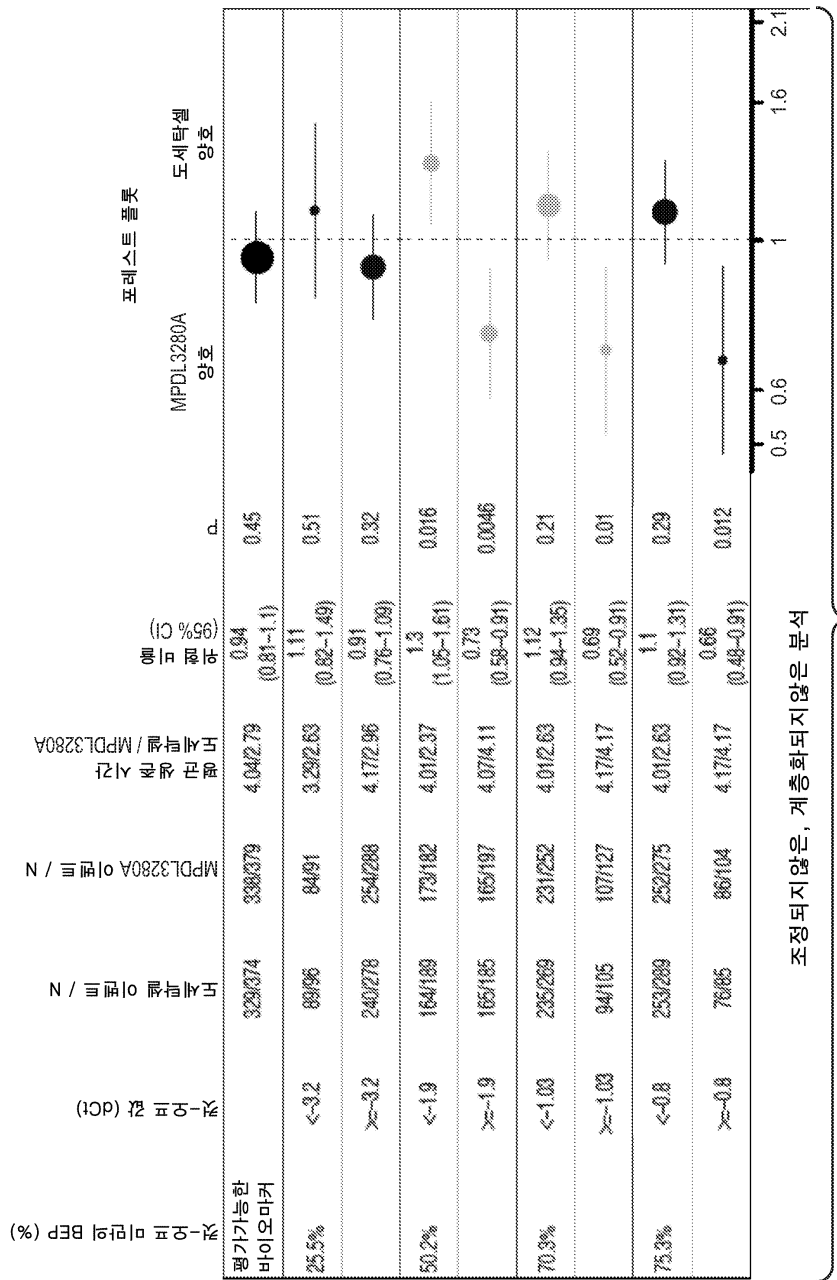
[0883] 전술한 발명이 이해의 명확성을 목적으로 예시 및 예로써 일부 상세하게 설명되었지만, 설명 및 예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본원에 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 개시내용은 그 전문이 참고로 명시적으로 편입된다.

도면

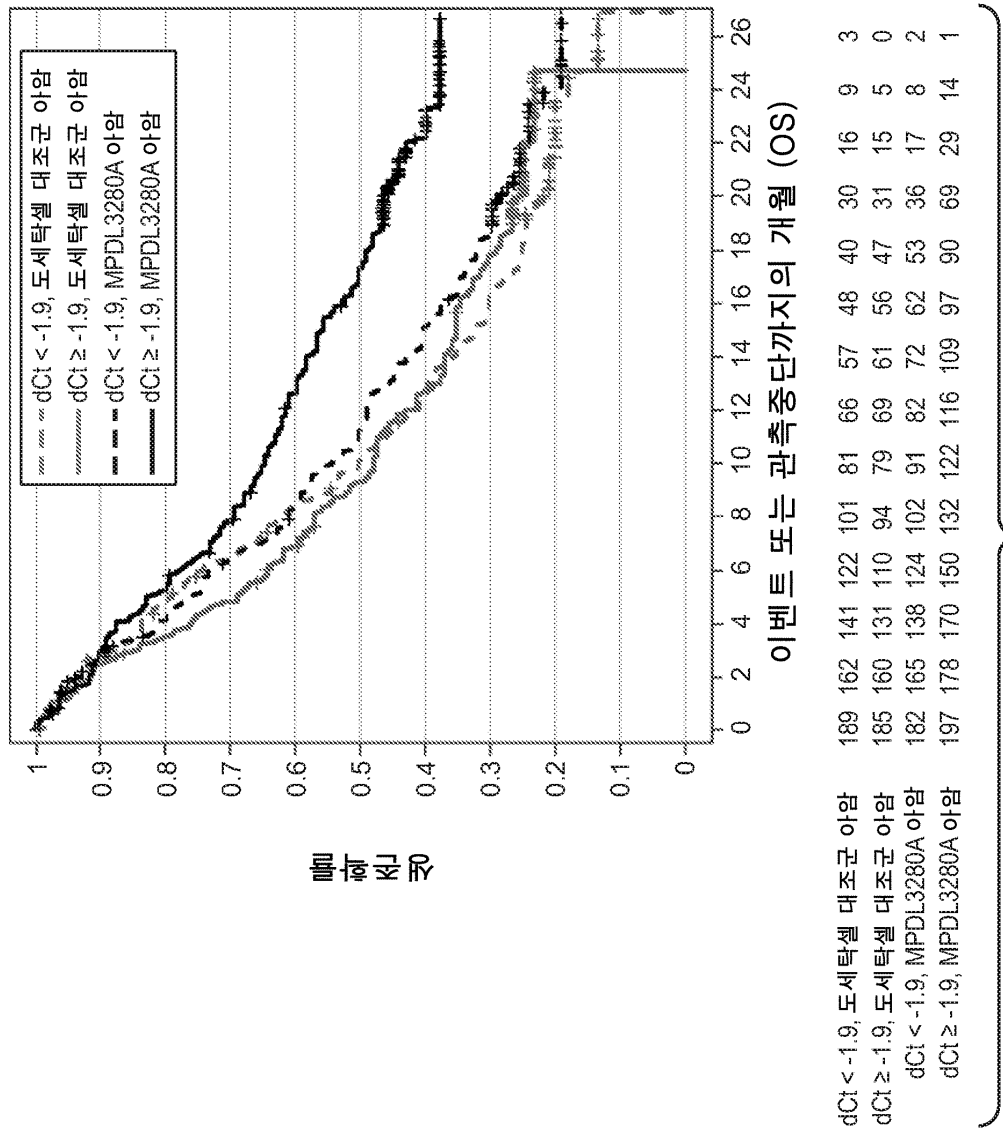
도면1



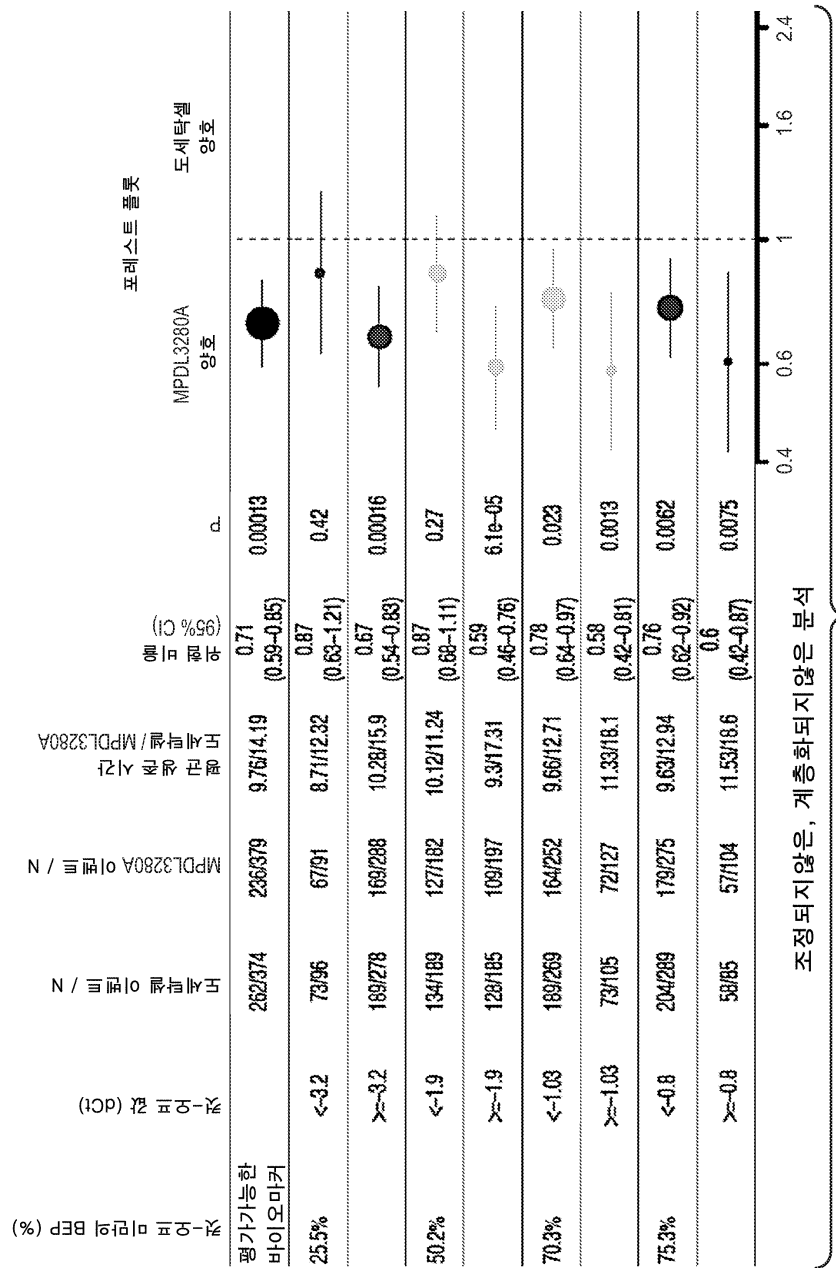
도면2



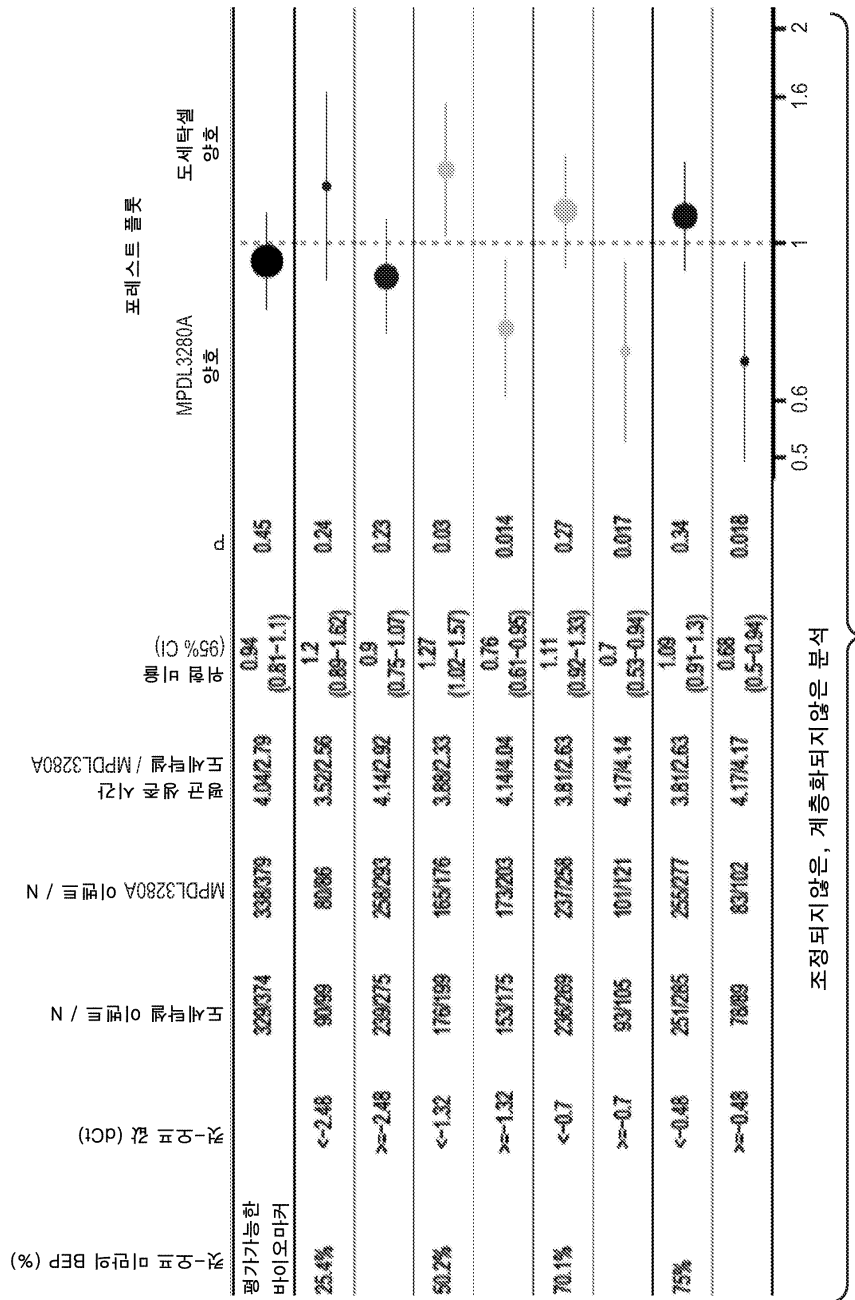
도면3



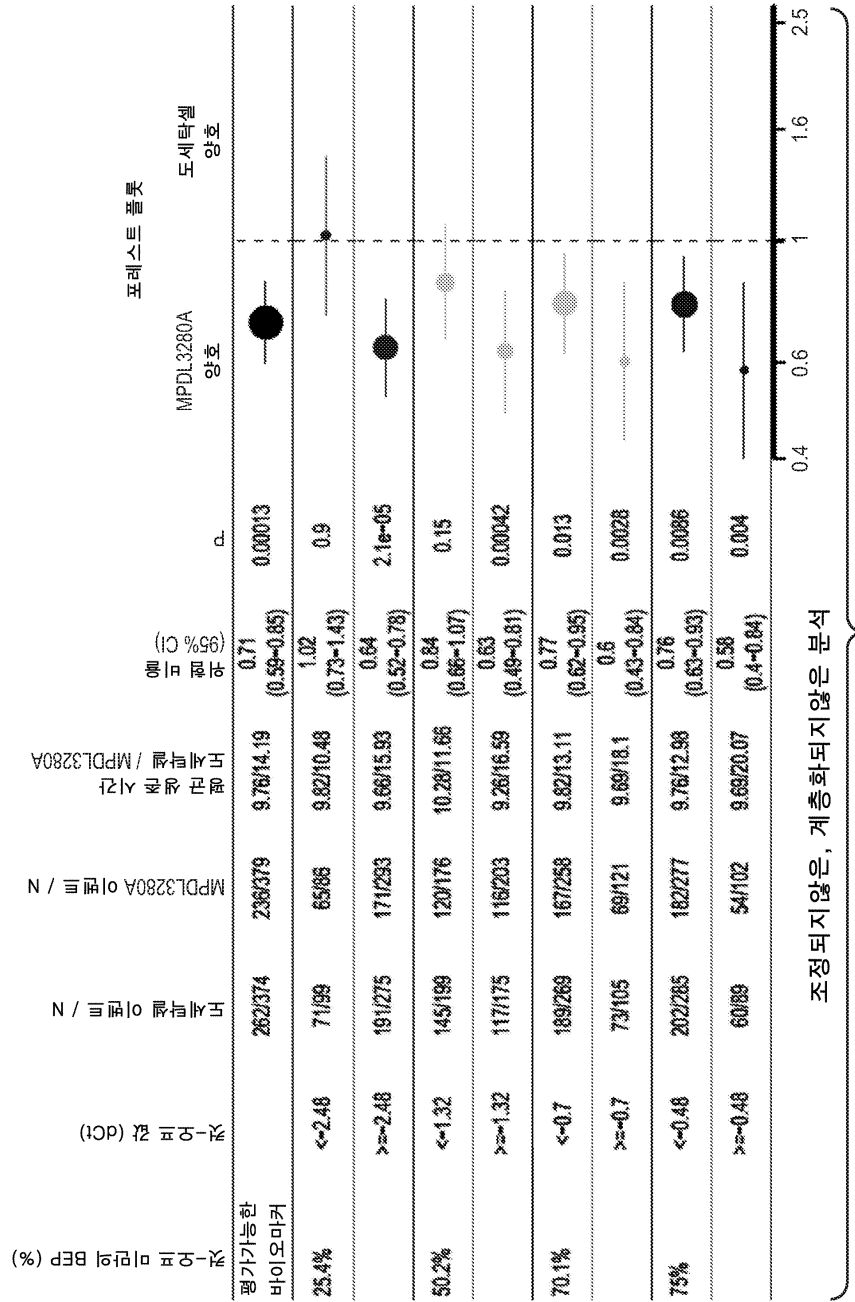
도면4



도면5



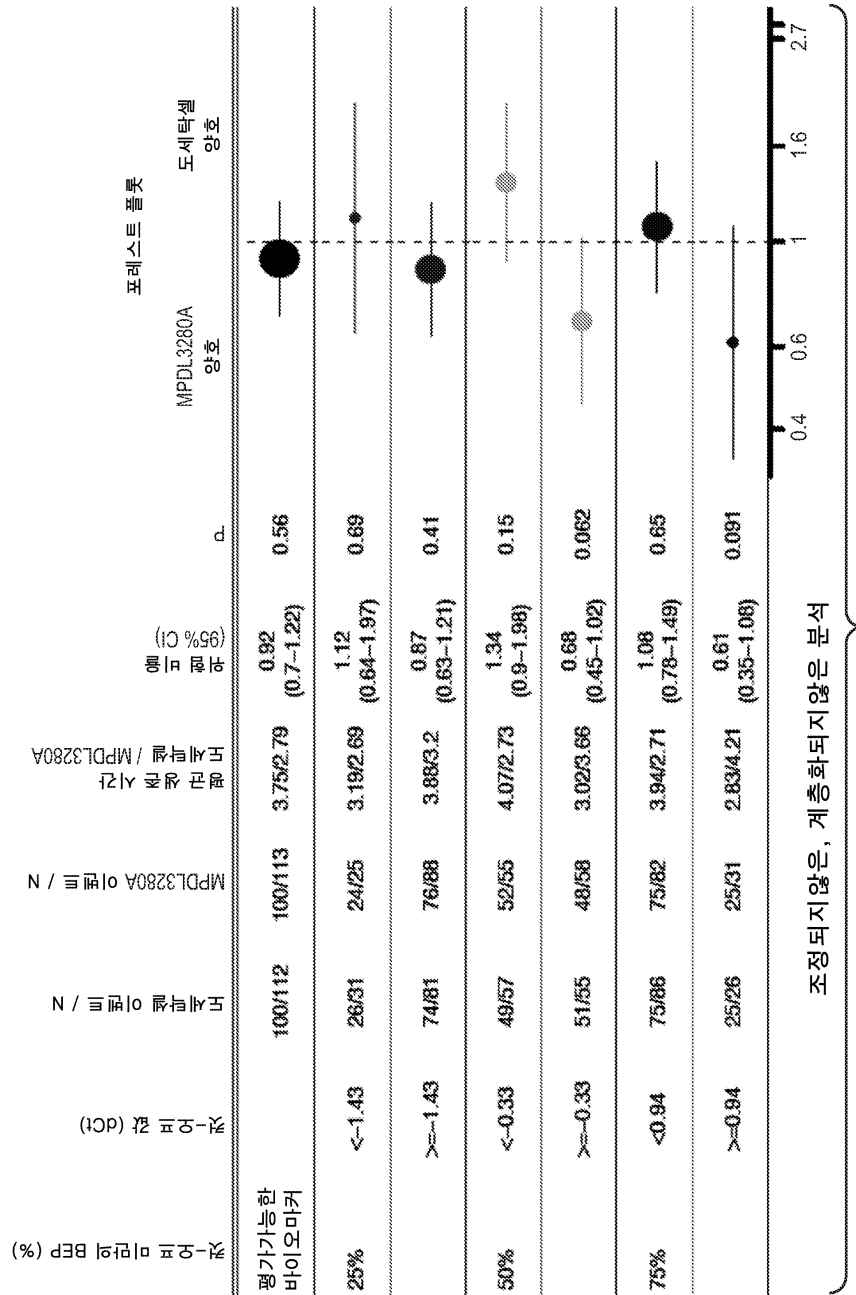
도면6



도면7

마커/서명	분위수	유병률	PFS				OS			
			PFS HR	95% CI 하한	95% CI 상한	P	OS HR	95% CI 하한	95% CI 상한	P
CXCL9	75%	25%	0.7	0.52	0.96	0.026	0.61	0.42	0.87	0.0066
CXCL9	50%	50%	0.74	0.6	0.93	0.0092	0.58	0.45	0.75	3.60E-05
CXCL9	25%	75%	0.88	0.73	1.05	0.16	0.67	0.54	0.82	0.00011
IFNG	75%	25%	0.73	0.53	1	0.047	0.65	0.45	0.96	0.028
IFNG	50%	50%	0.71	0.57	0.89	0.0023	0.56	0.44	0.73	1.00E-05
IFNG	25%	75%	0.91	0.76	1.09	0.3	0.68	0.56	0.84	0.00026
CD274 + PD-1	75%	25%	0.75	0.54	1.03	0.071	0.67	0.46	0.97	0.033
CD274 + PD-1	50%	50%	0.85	0.68	1.05	0.13	0.66	0.51	0.85	0.0015
CD274 + PD-1	25%	75%	0.94	0.78	1.12	0.47	0.71	0.58	0.87	0.0011
CD274 + IFNG	75%	25%	0.67	0.49	0.93	0.016	0.58	0.4	0.84	0.0039
CD274 + IFNG	50%	50%	0.73	0.59	0.91	0.0057	0.62	0.48	0.8	0.00031
CD274 + IFNG	25%	75%	0.88	0.74	1.06	0.17	0.63	0.51	0.77	1.20E-05
CD8 + GzmB + CD274 + IFNG + CXCL9	75%	25%	0.65	0.47	0.89	0.0069	0.6	0.42	0.87	0.0071
CD8 + GzmB + CD274 + IFNG + CXCL9	50%	50%	0.75	0.6	0.94	0.013	0.59	0.46	0.76	5.20E-05
CD8 + GzmB + CD274 + IFNG + CXCL9	25%	75%	0.89	0.75	1.06	0.2	0.64	0.52	0.79	3.00E-05
모든 6개의 유전자 [CD8 + GzmB + CD274 + IFNG + CXCL9 + PD-1]	75%	25%	0.67	0.49	0.92	0.014	0.65	0.45	0.93	0.02
모든 6개의 유전자 [CD8 + GzmB + CD274 + IFNG + CXCL9 + PD-1]	50%	50%	0.78	0.62	0.97	0.026	0.63	0.49	0.81	0.00038
모든 6개의 유전자 [CD8 + GzmB + CD274 + IFNG + CXCL9 + PD-1]	25%	75%	0.9	0.75	1.07	0.24	0.67	0.54	0.82	0.00012

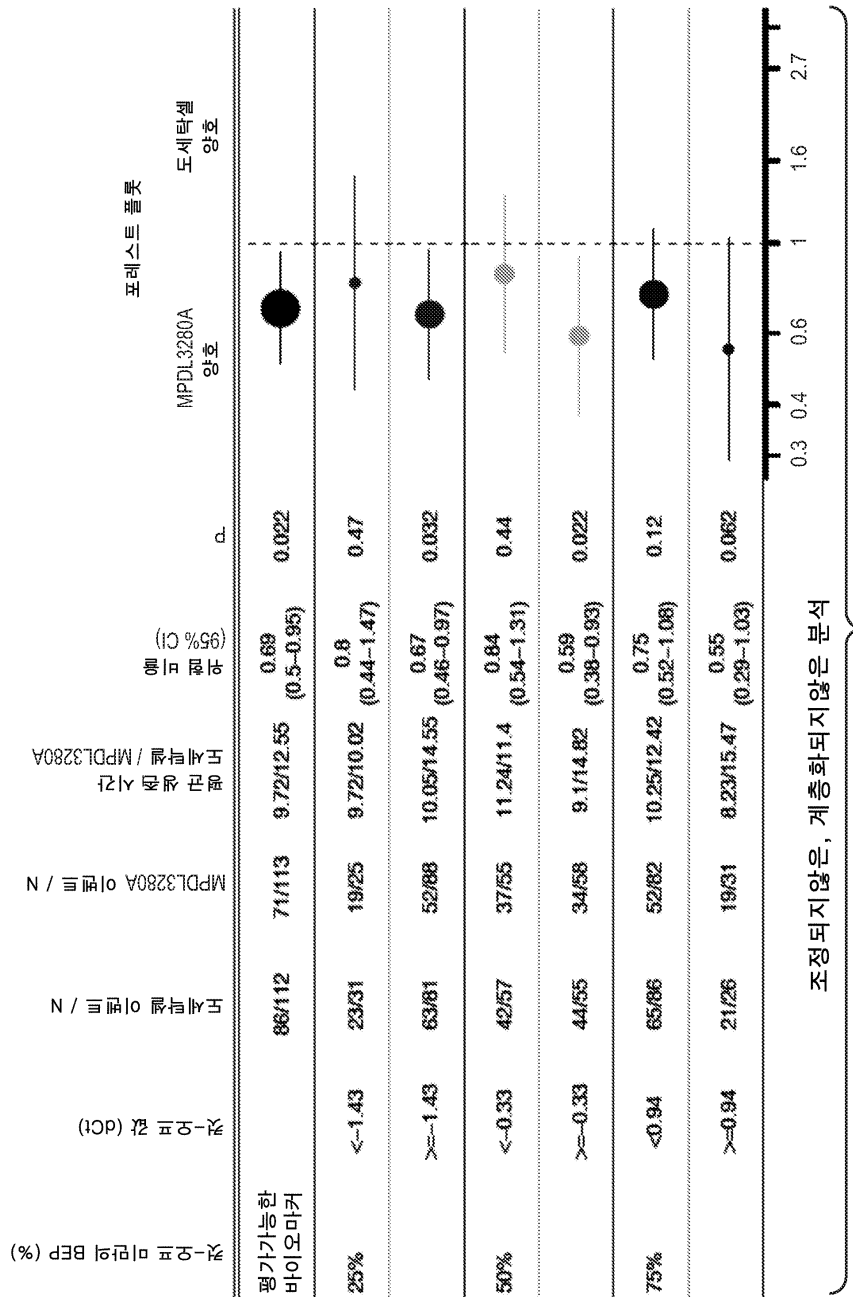
도면8a



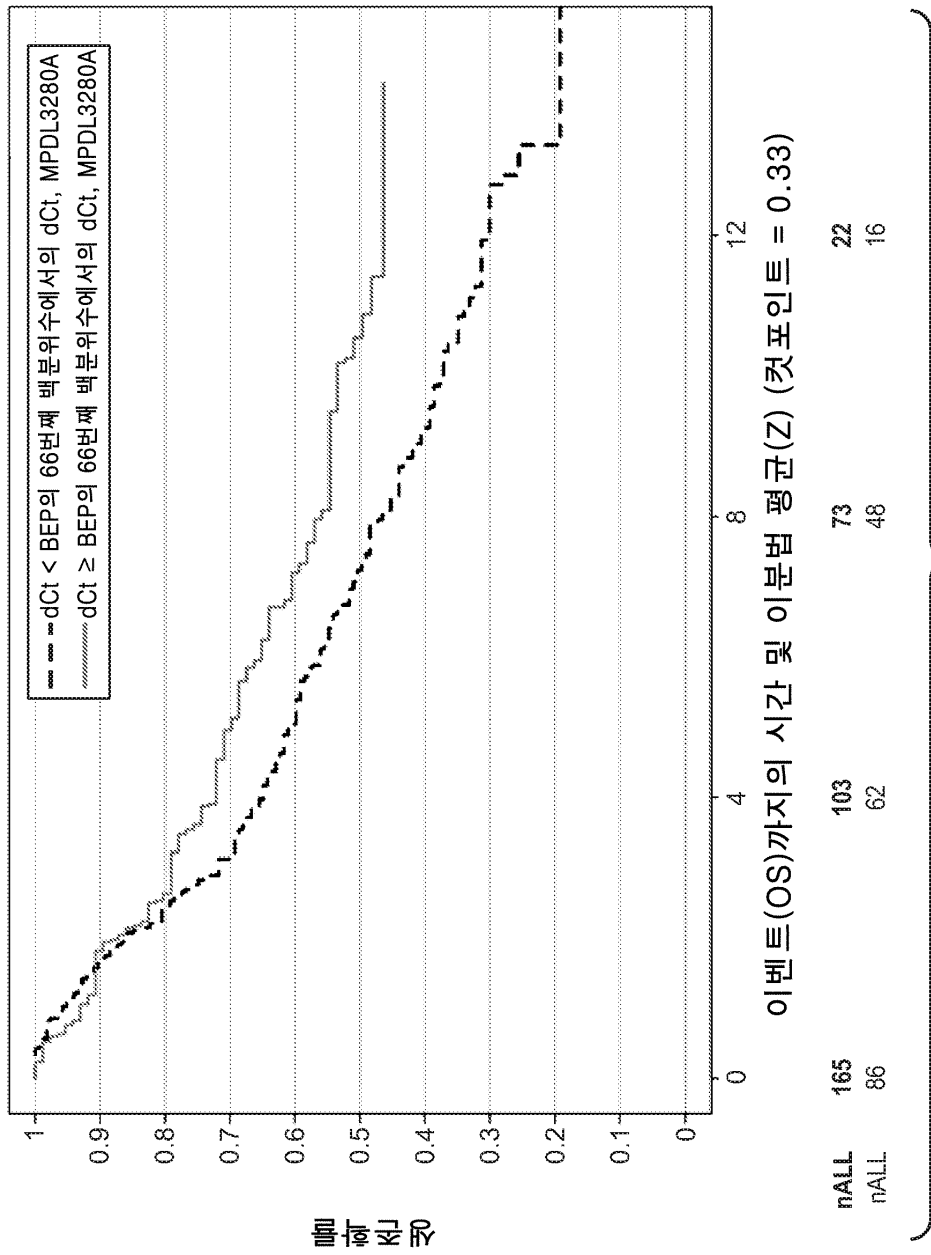
도면8b

MPDL3280A	도세탁셀
14%	13%
0%	10%
18%	15%
4%	14%
24%	13%
7%	15%
32%	8%

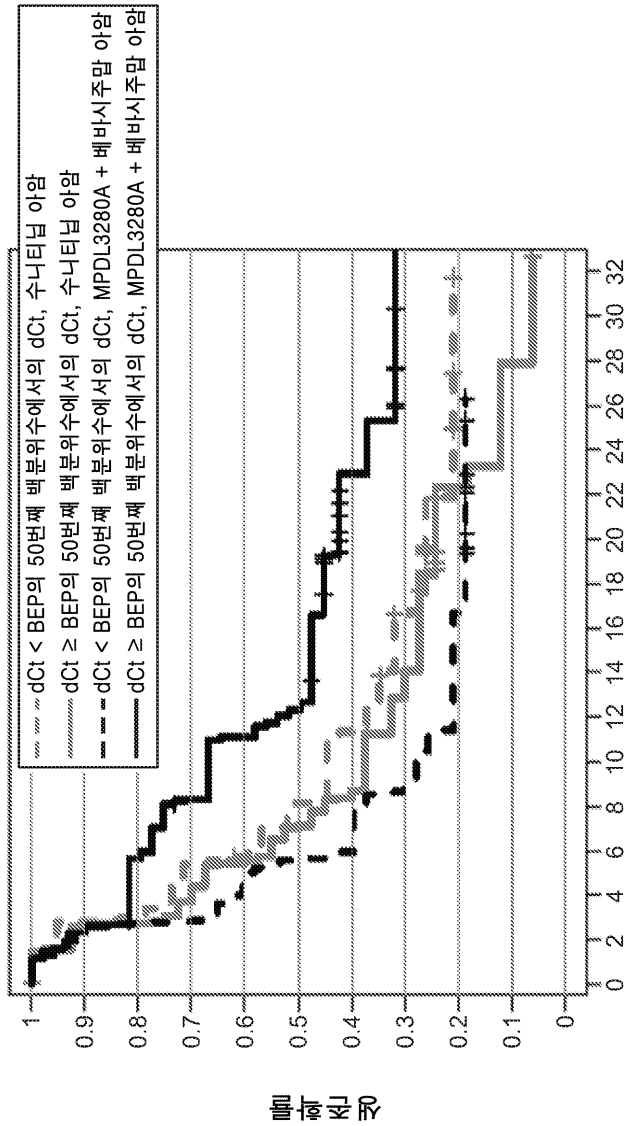
도면9



도면10



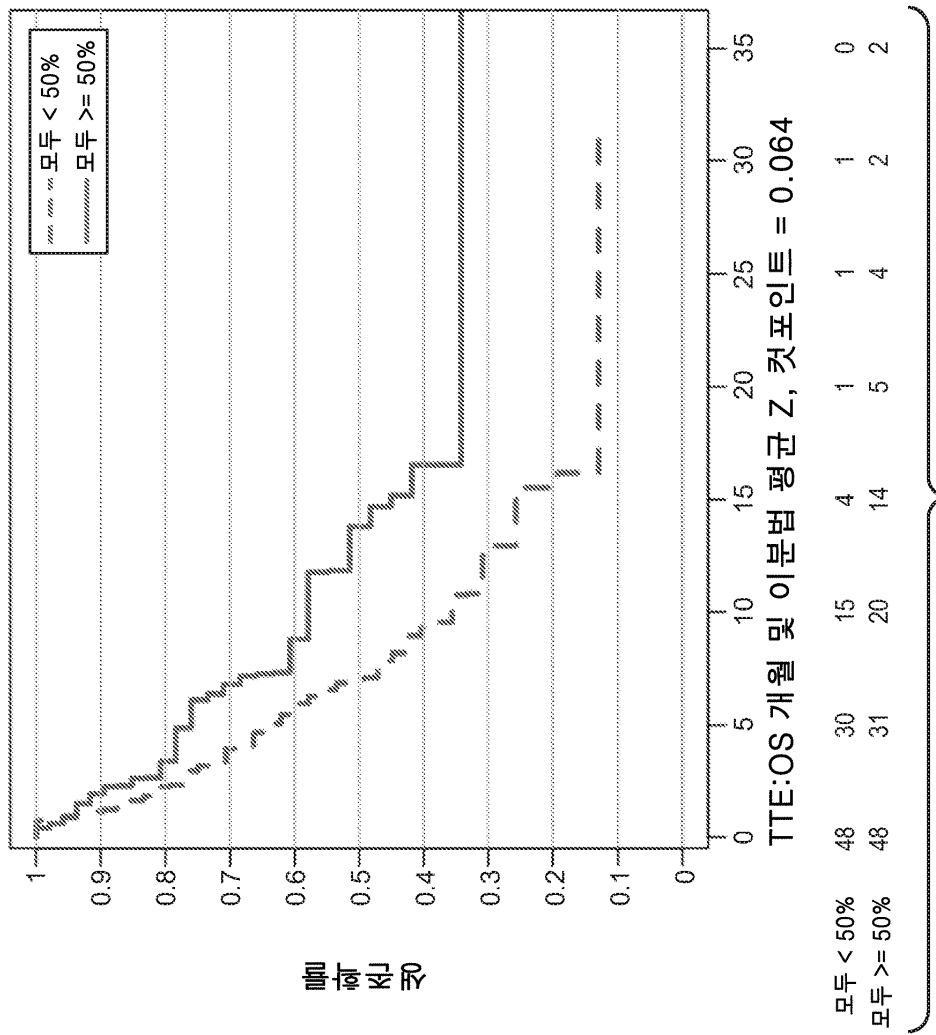
도면11



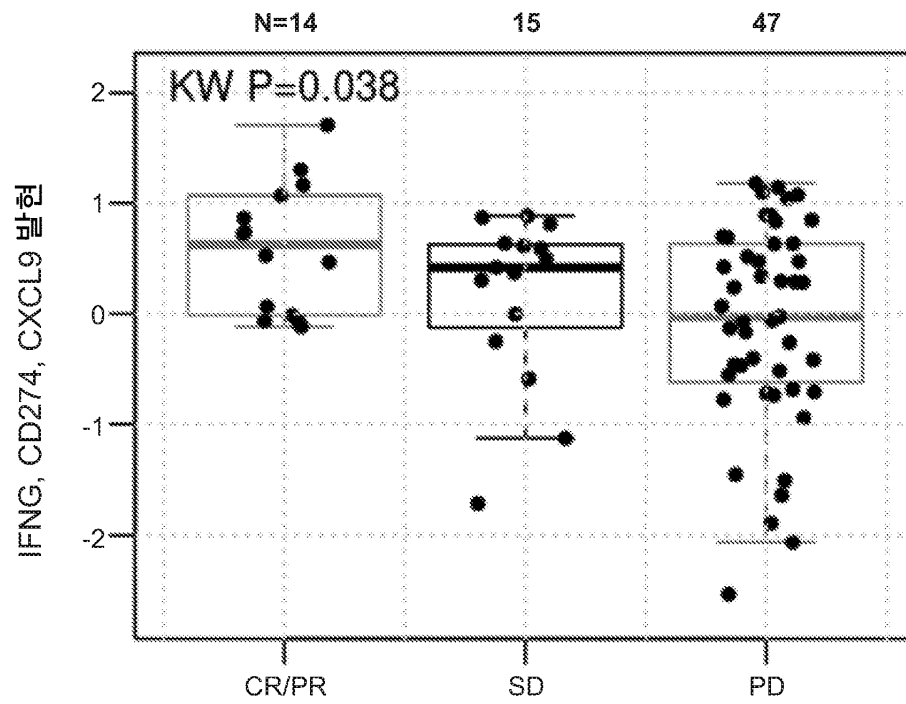
이벤트 또는 관측종단까지의 개월 (PFS)

dCt < 50번째 백분위수에서의 dCt, 수니티닙	45	40	31	23	21	18	15	13	12	9	5	4	4	2	1	1	0
dCt ≥ 50번째 백분위수에서의 dCt, 수니티닙	40	37	28	22	18	15	13	11	10	9	5	4	2	2	1	1	1
dCt < 50번째 백분위수에서의 dCt, MPDL3280A + 베바시주맙	43	40	26	17	17	12	9	9	9	8	6	5	2	1	0	0	0
dCt ≥ 50번째 백분위수에서의 dCt, MPDL3280A + 베바시주맙	49	45	39	37	36	31	25	21	21	19	12	9	7	5	2	2	1

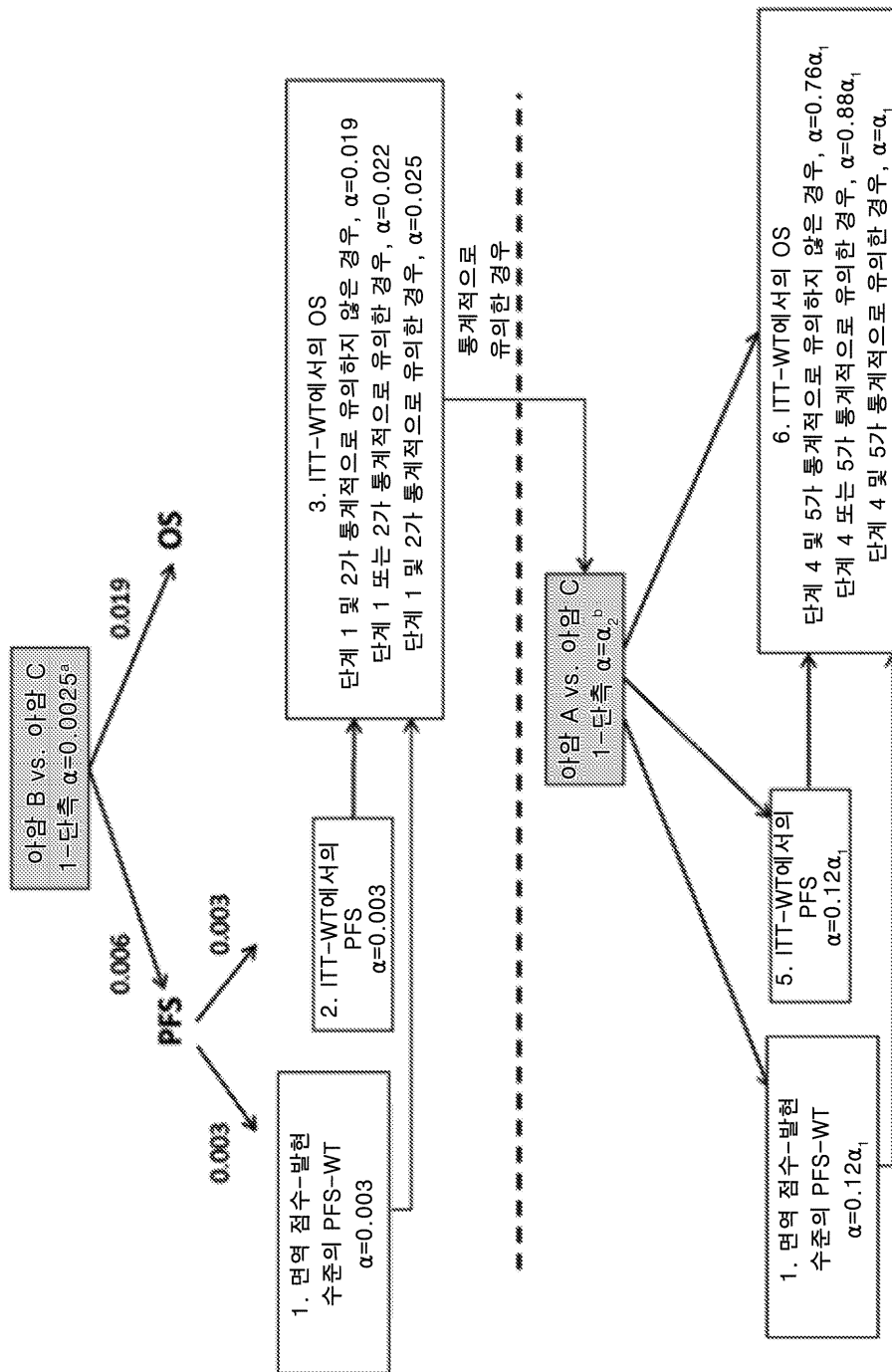
도면12



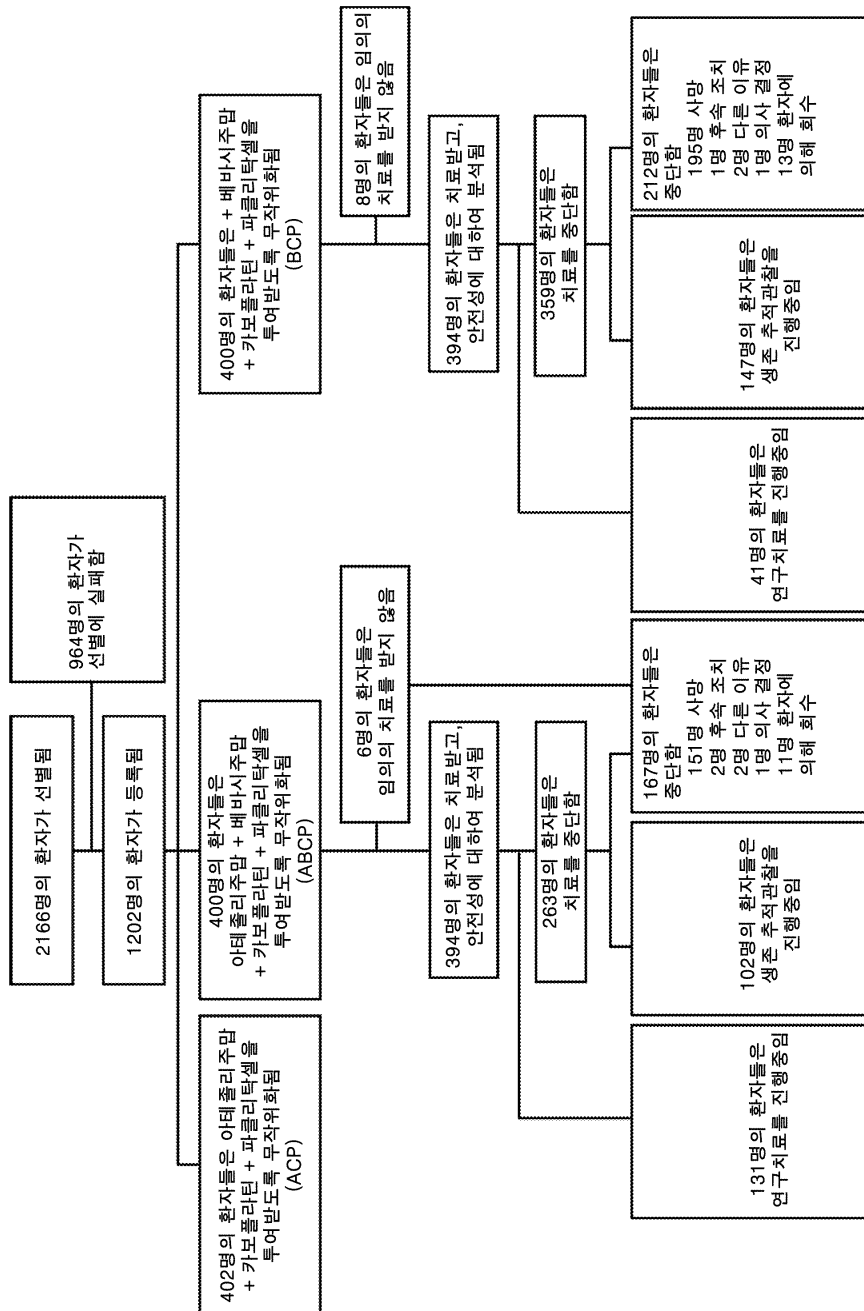
도면13



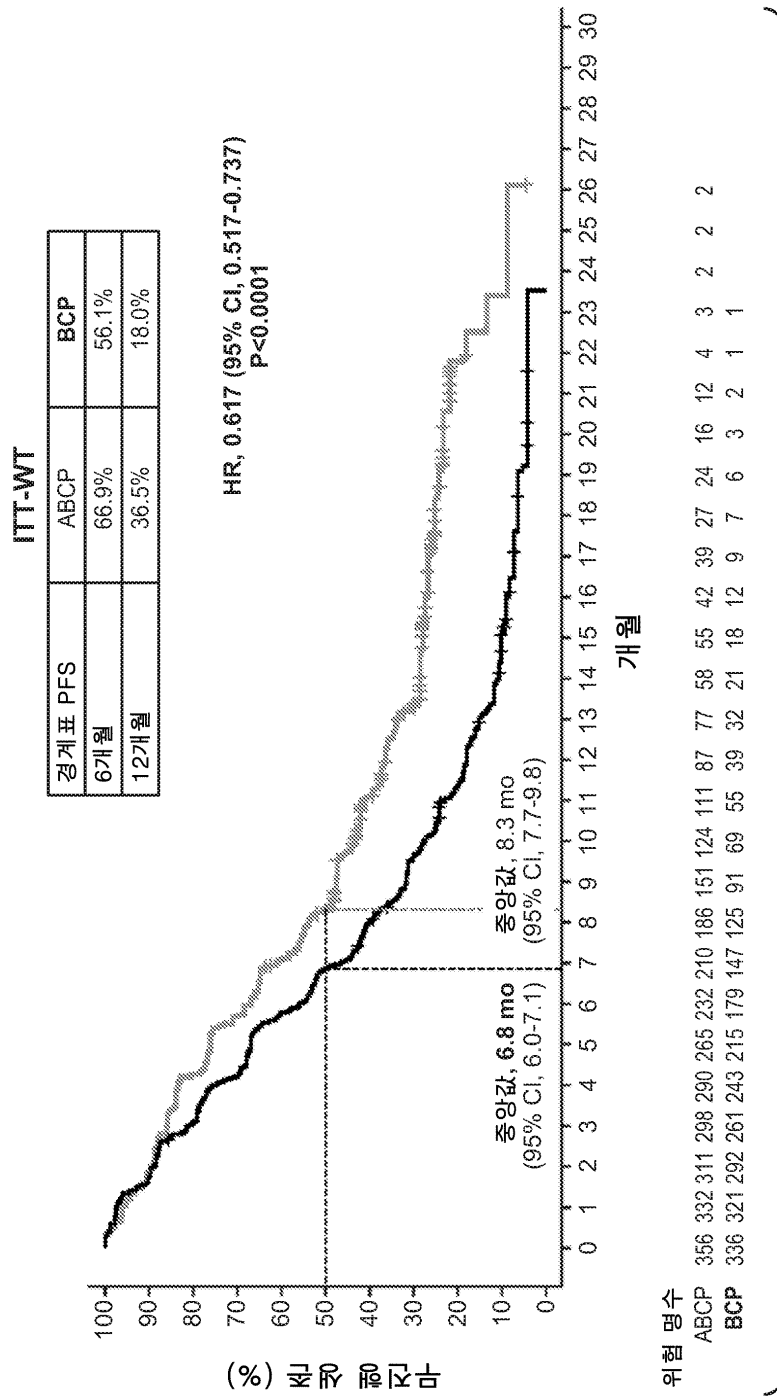
도면14



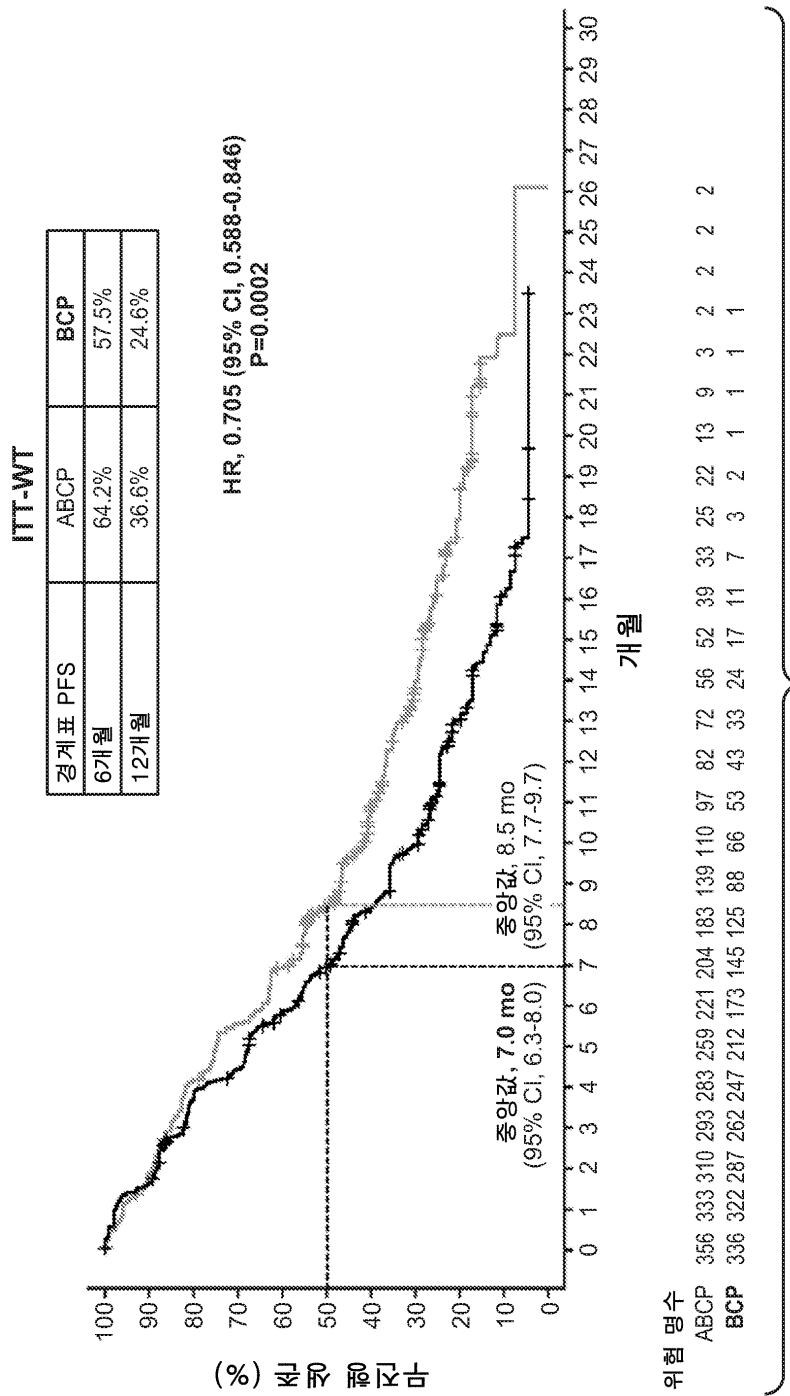
도면15



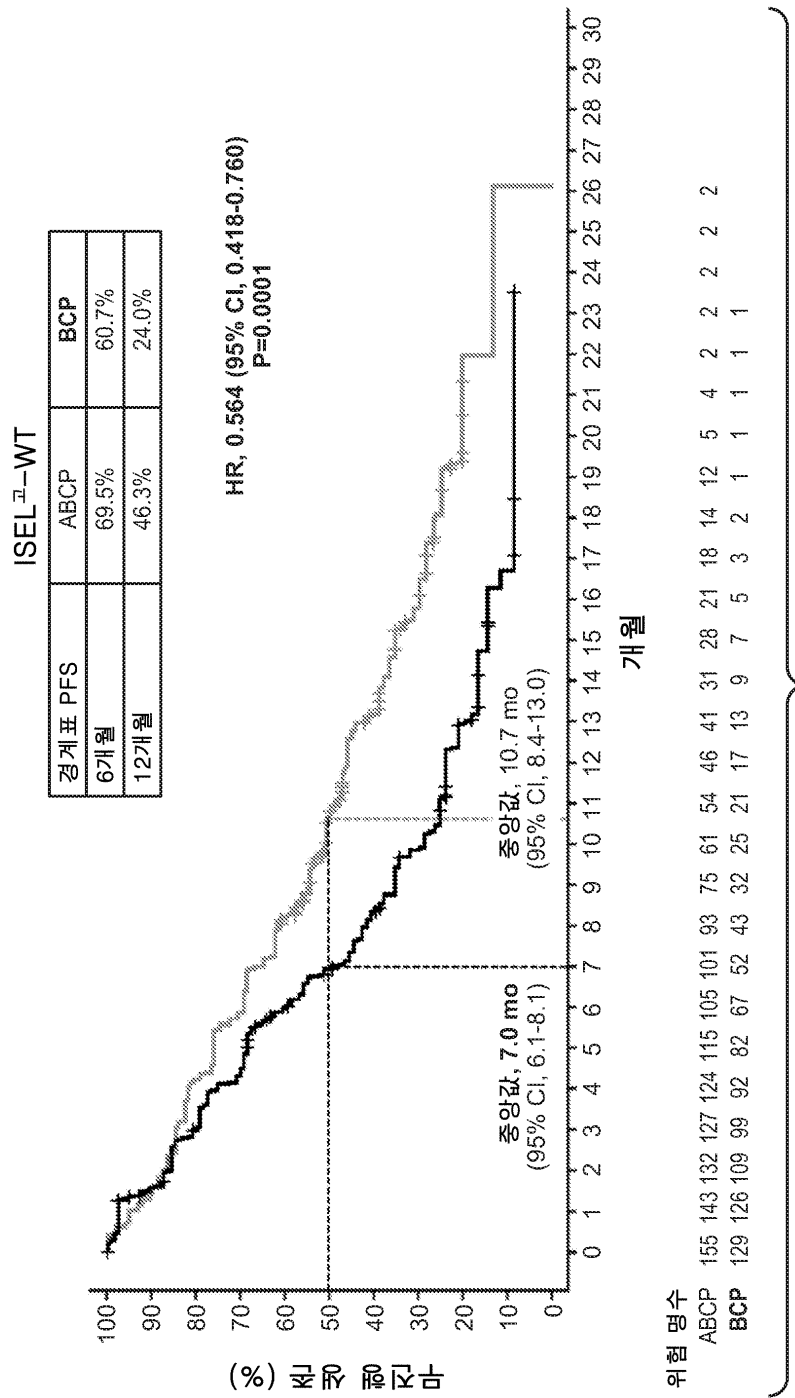
도면16



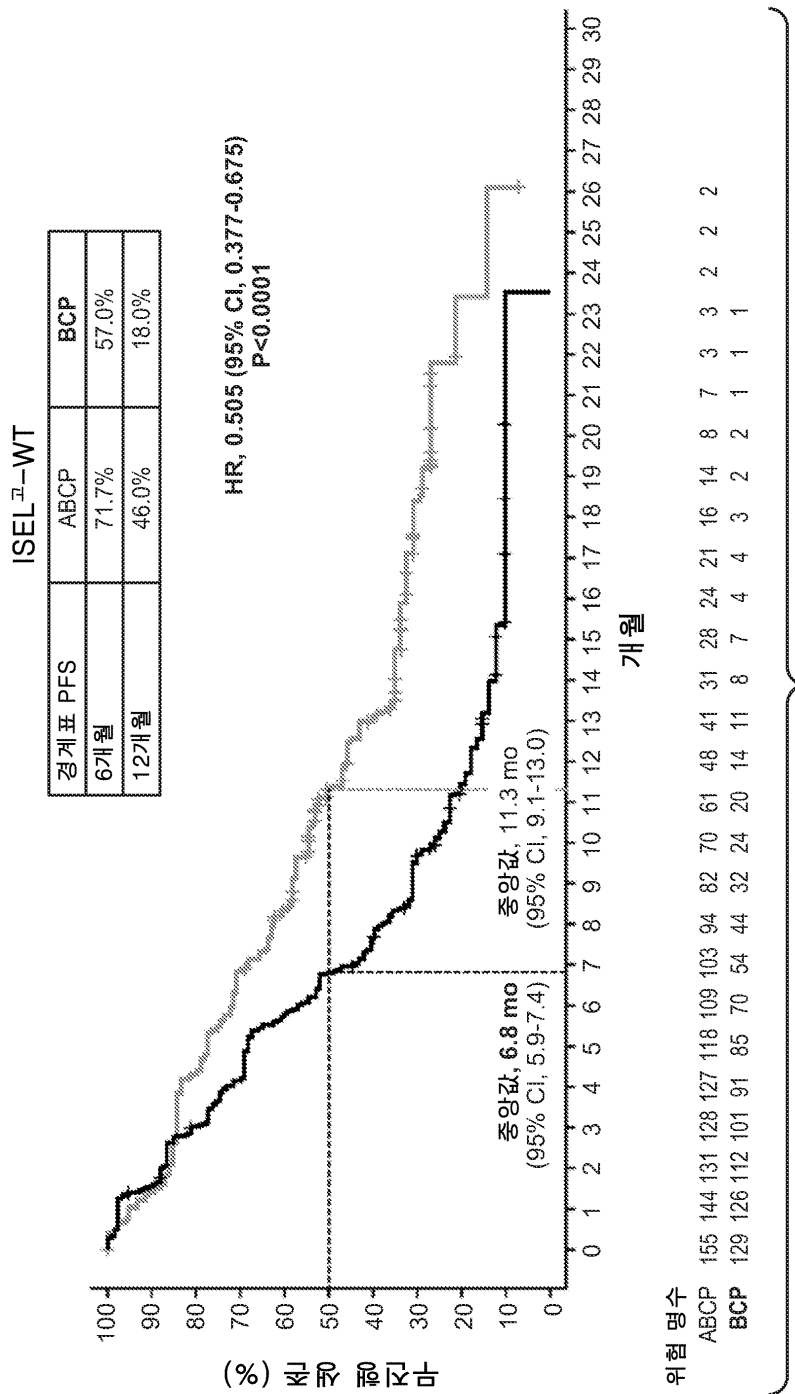
도면17a



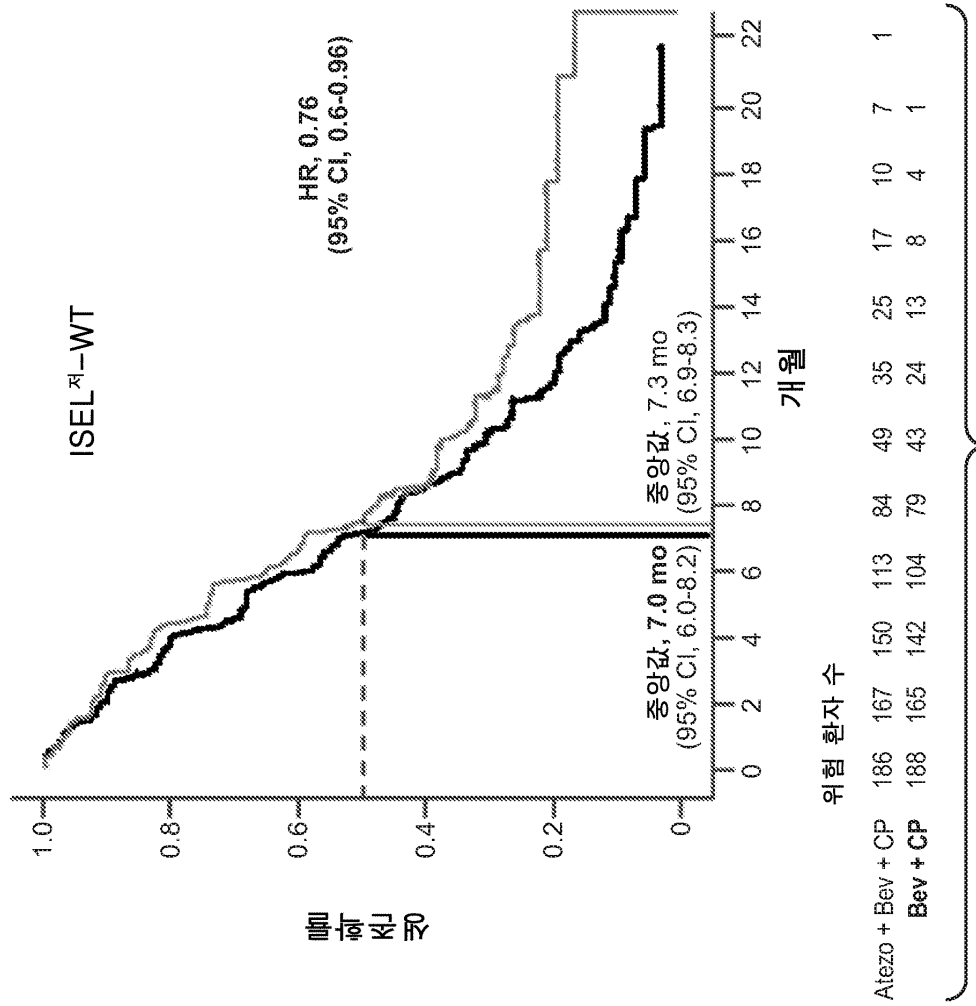
도면17b



도면18a



도면18b

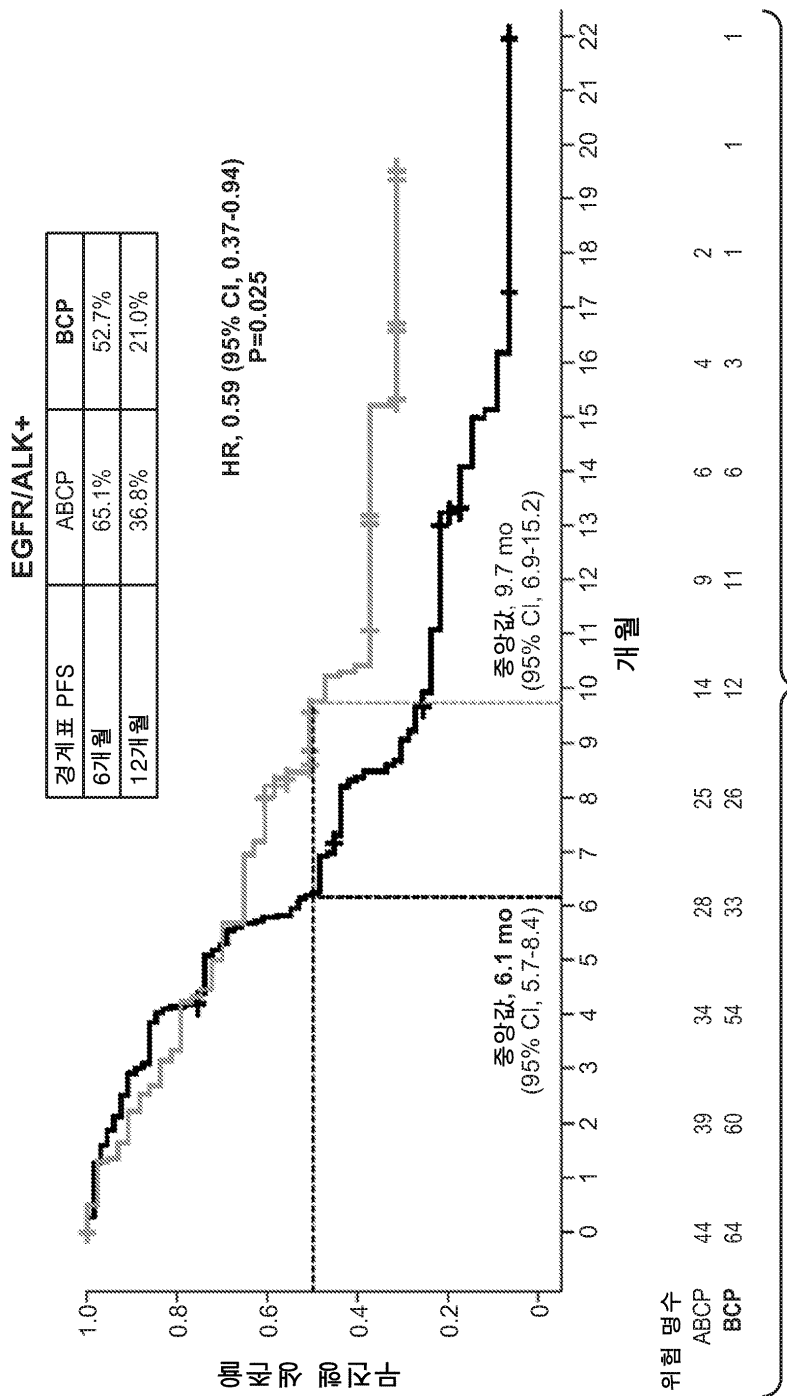


도면19

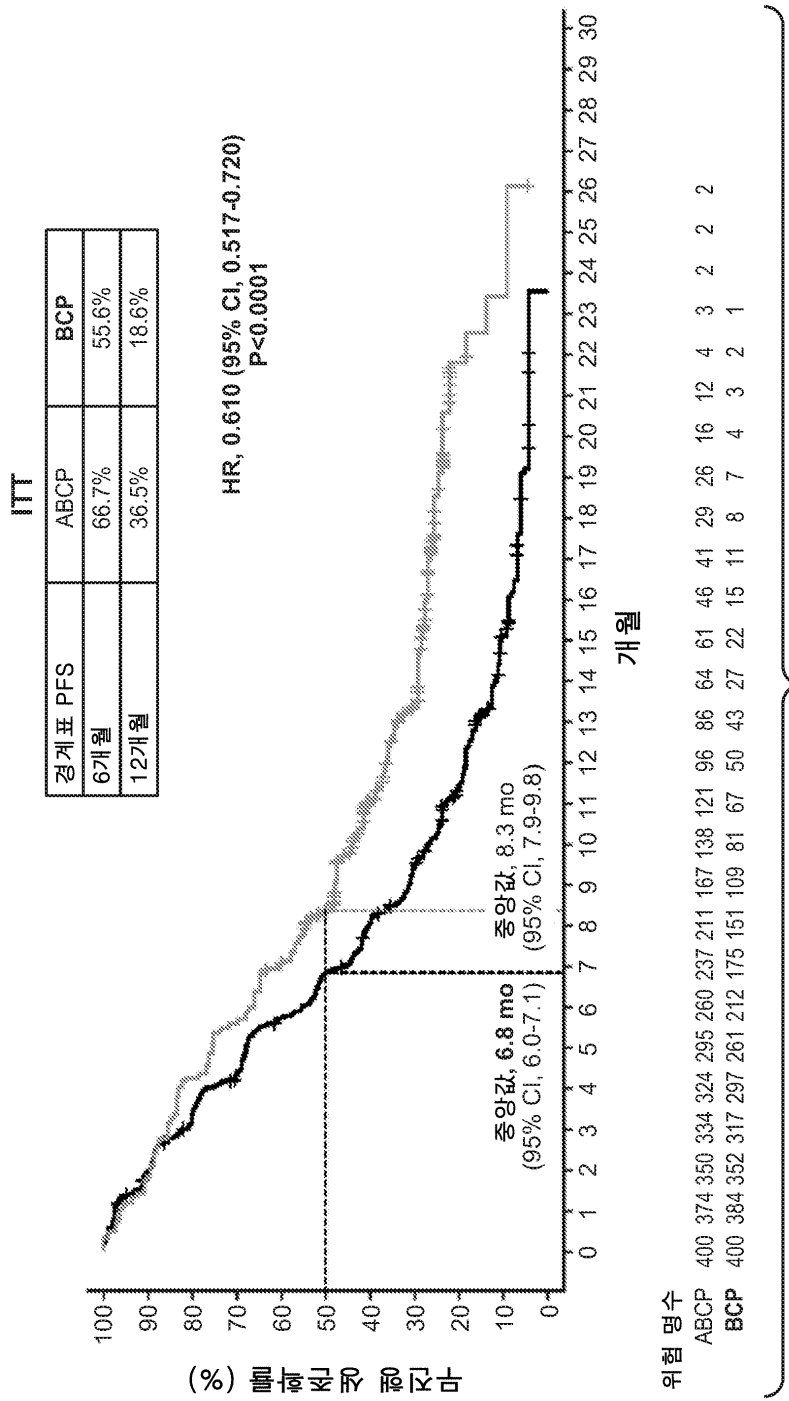
검-오차 비율 (%)	검-오차 값 (dCt)	BPC 이탈 / N	APBC 이탈 / N	평균 시간	BPC / APBC (%)	오차 (95% CI)	포스트 플롯		ORR
							APBC 양호	BPC 양호	
평가가능한 바이오피마									
		261/317	234/341	6,930.31	0.83 (0.53-0.79)	3.7e-07			0.480.63
34.7%	<-2.53	93/112	64/115	6,937.49	0.72 (0.54-0.97)	0.033			0.450.54
	>>-2.93	169/205	150/226	6,999.66	0.59 (0.47-0.74)	3.3e-06			0.50.68
48.8%	<-2.38	125/151	111/156	6,977.49	0.72 (0.56-0.93)	0.012			0.430.57
	>>-2.38	138/166	123/165	6,879.82	0.57 (0.44-0.73)	7.2e-06			0.530.68
57%	<-1.91	158/188	137/186	777.26	0.76 (0.8-0.96)	0.02			0.440.58
	>>-1.91	103/129	97/155	6,811.33	0.51 (0.38-0.68)	3.3e-06			0.540.69
66.7%	<-1.4	179/218	164/218	7,037.23	0.79 (0.64-0.96)	0.034			0.470.58
	>>-1.4	82/99	70/123	6,211.86	0.42 (0.31-0.59)	2.7e-07			0.590.73
75.1%	<-0.91	198/244	186/250	7,067.49	0.79 (0.64-0.96)	0.02			0.470.58
	>>-0.91	63/73	48/91	5,7913.31	0.35 (0.24-0.51)	9.7e-08			0.510.76
84.3%	<-0.24	217/267	209/267	7,037.66	0.76 (0.63-0.92)	0.056			0.480.6
	>>-0.24	44/50	25/54	5,5221.70	0.23 (0.14-0.39)	2.4e-08			0.480.81
							0.4	1	
							0.4	2.7	7.3

조정되지 않은, 계층화되지 않은 분석

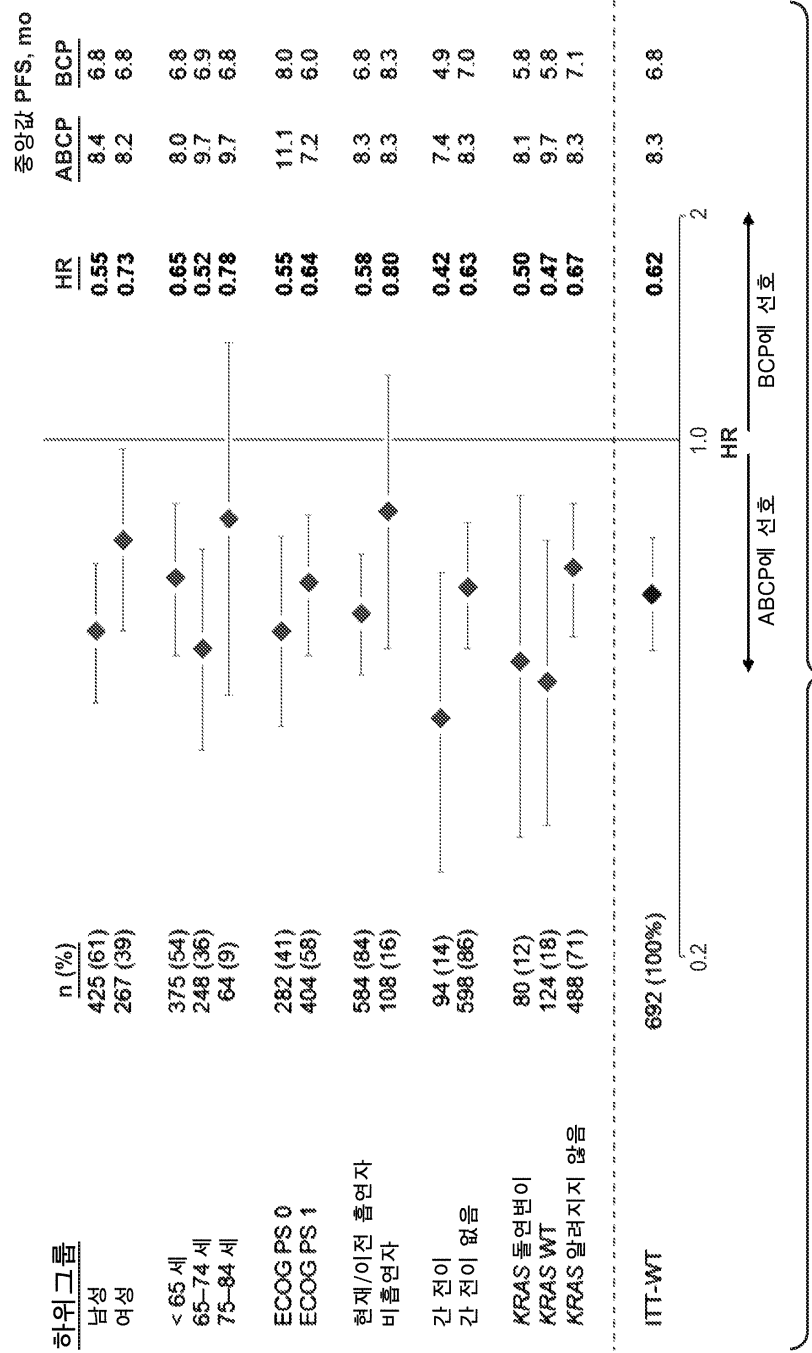
도면20



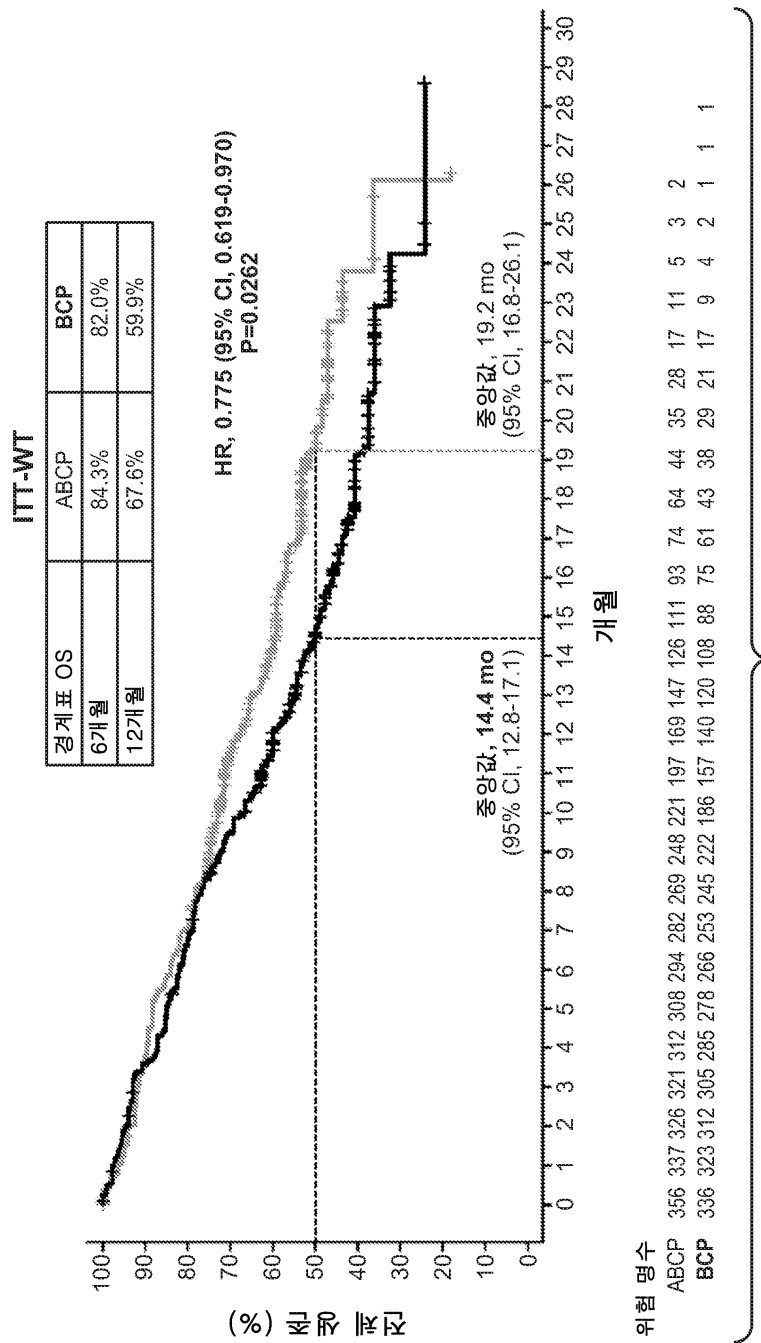
도면21



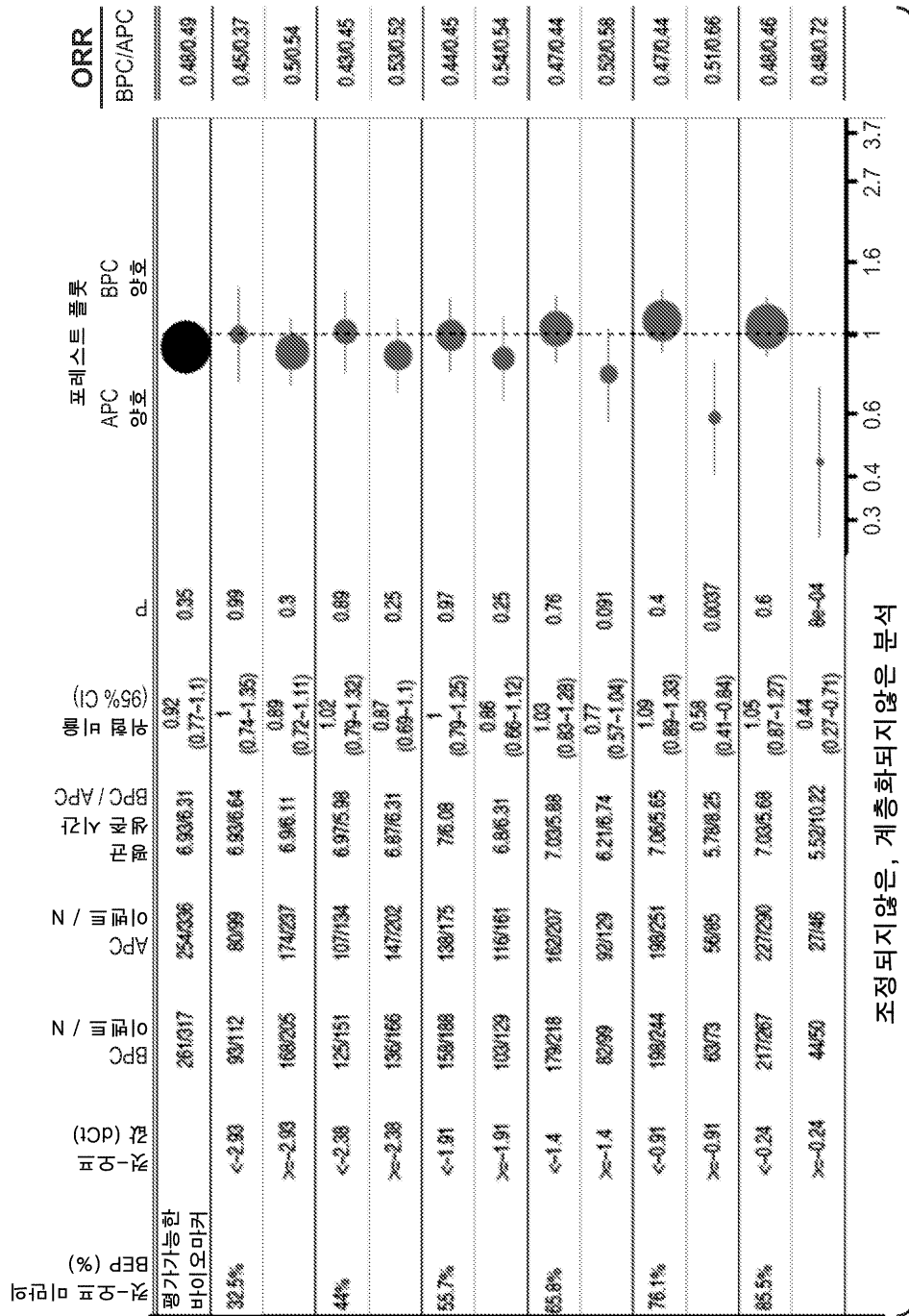
도면22



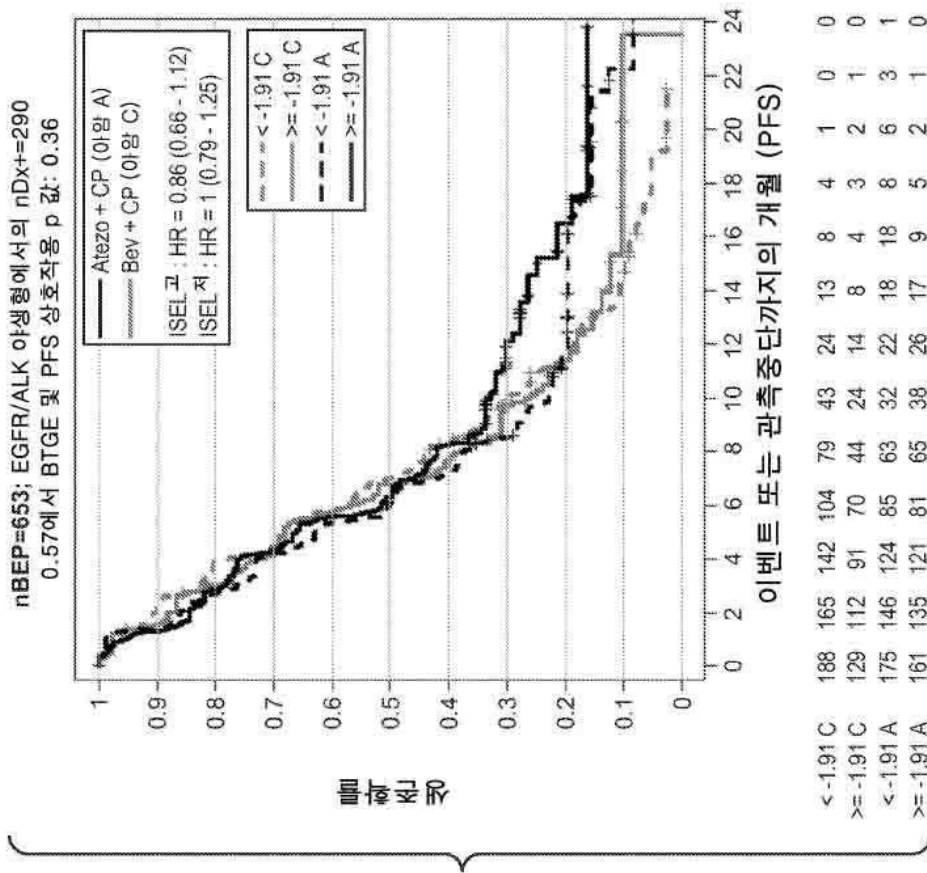
도면23



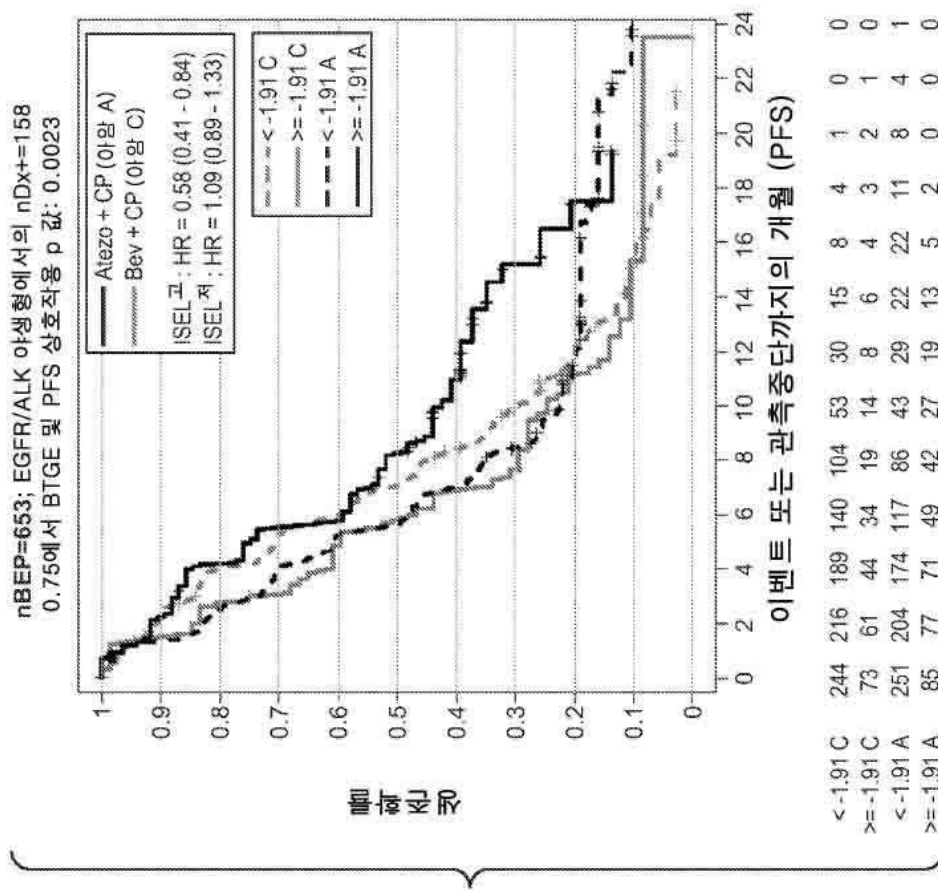
도면24



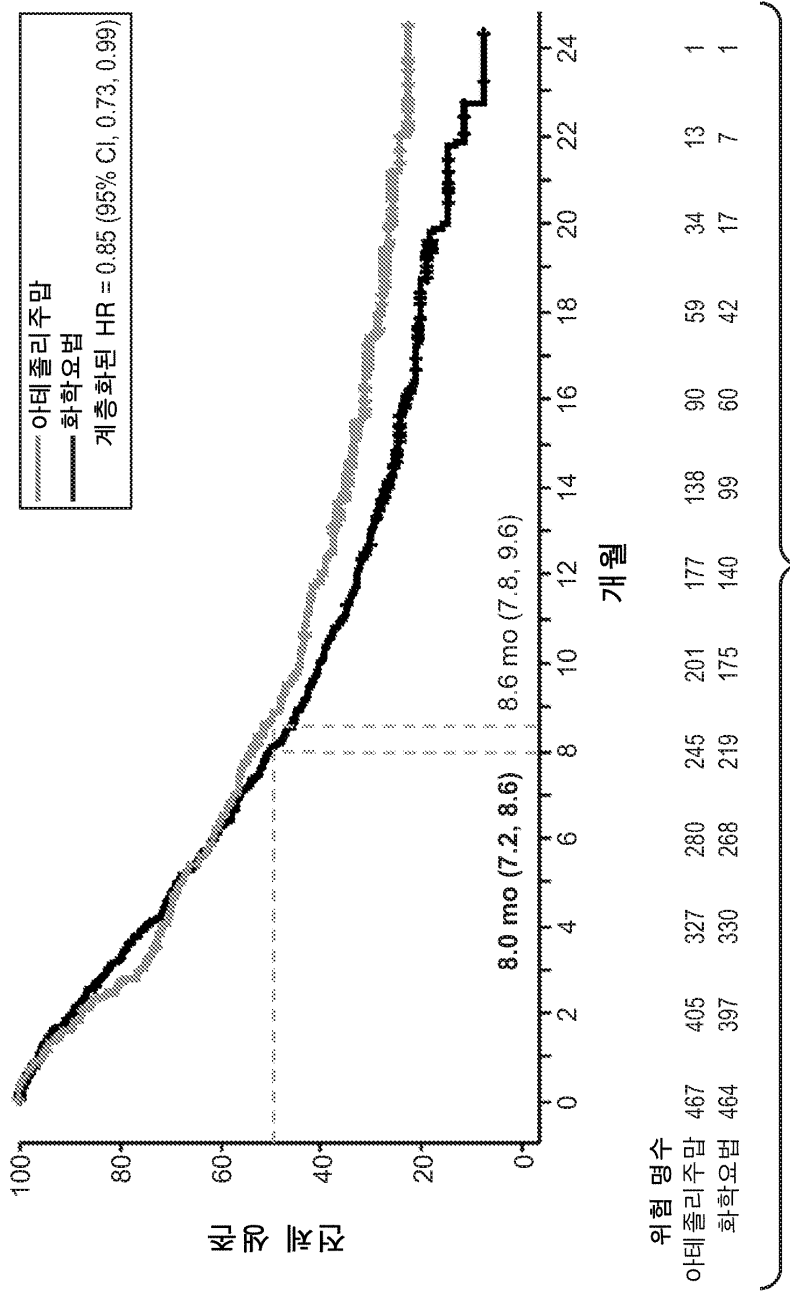
도면25a



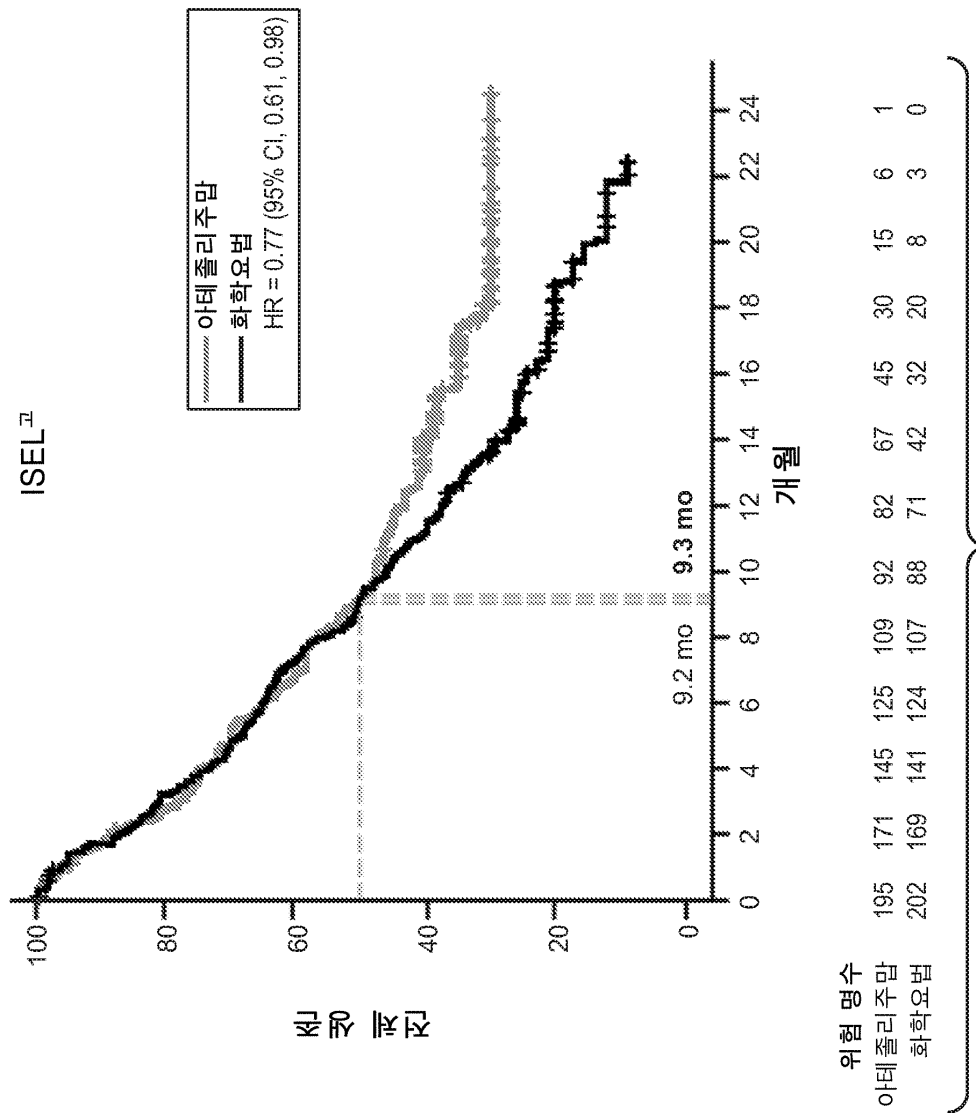
도면25b



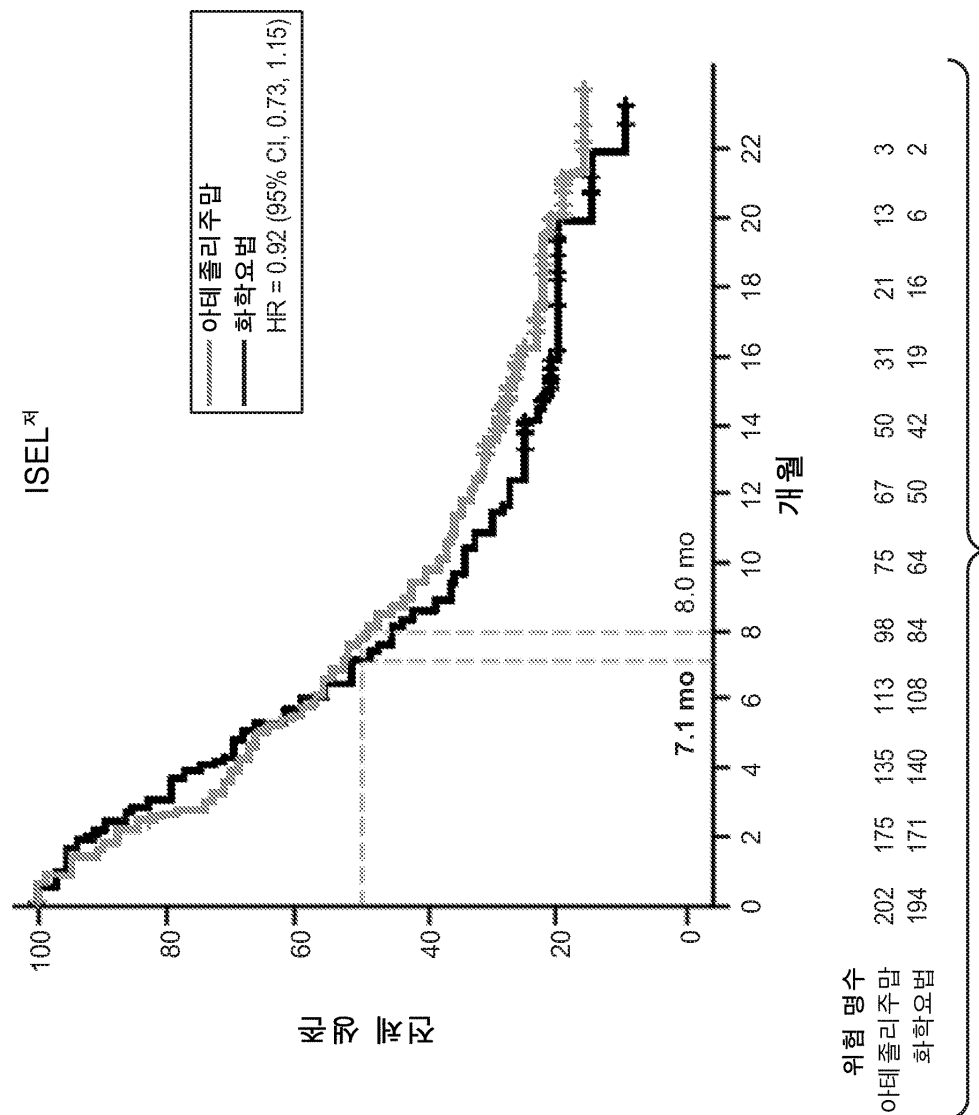
도면26



도면27a



도면27b



서열 목록

- <110> Genentech, Inc.
- F. Hoffmann-La Roche AG
- <120> DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC METHODS FOR CANCER
- <130> 50474-158W03
- <150> US 62/628,227
- <151> 2018-02-08
- <150> US 62/485,874
- <151> 2017-04-14
- <160> 42
- <170> KoPatentIn version 3.0
- <210> 1

<211> 1975

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

acuuuucccc cucggcgccc caccggcucc cgcgcgccuc ccucgcgcc cgagcuucga	60
gccaaagcagc guccugggga gcgcgucaug gccuuaccag ugaccgccuu gcuccugccg	120
cuggccuugc ugcuccacgc cgccaggccg agccaguucc gggugucgcc gcuggaucgg	180
accuggaacc uggcgagac aguggagcug aagugccagg ugcugcuguc caaccgacg	240
ucgggcugcu cguggcucuu ccagccgcgc ggccgcccg ccaguccac cuuccuccua	300
uaccucucc aaaacaagc caaggcgcc gagggcugg acaccagcg guucucgggc	360
aagagguugg gggacacuu cguccuacc cugagcgacu uccgccgaga gaacgagggc	420
uacuauuuu gcucggccu gagcaacucc aucauguacu ucagccacu cgugccgguc	480
uuccugccag cgaagccac cagcagcca gcgccgcgac caccaacacc ggcgccacc	540
aucgcgucgc agccccuguc ccugcgcca gagcgugcc ggccagcggc gggggcgca	600
gugcacacga gggggcugga cuucgccugu gauaucuaca ucugggcgcc ccuggccggg	660
acuuggggg uccuucucc gucacuguu aucacccuu acugcaacca caggaaccga	720
agacguguu gaaaugucc ccggccugug gucaaaucgg gagacaagcc cagccuucg	780
gcgagauacg ucuaccug ugcaacagcc acuacauuac uucaaacuga gauccuuccu	840
uuugaggag caaguccuc ccuuuauuu uuuccaguc uccuccugu guauuauuu	900
ucaugauuau uauuuuagug ggggcgggu gggaaagau acuuuucuu uauguguug	960
acgggaaaca aaacuaggua aaauacuag uacaccaca gggucacaau acuguuguc	1020
gcacaucgc guagggcgug gaaaggggca ggccagagcu acccgagag uucucagaau	1080
caugcugaga gacuggagg caccaugcc aucucaacc cuucccgcc cguuuuaca	1140
agggggaggc uaaagcccag agacagcuug aucaaaggc cacagcaagu caggguugga	1200
gcaguagcug gagggaccuu gucuccagc ucagggcucu uuccucca ccauucaggu	1260
cuuucuuucc gagggccug ucucaggug aggugcuuga gucucaacg gcaagggaac	1320
aaguacuuc ugauaccug gauacugc ccagagccuc gaggagguaa ugaauaaag	1380
aagagaacug ccuuuggcag aguucuaaa uguaaacaau aucagacuu uuuuuuuau	1440
aaucagccu aaaauguau agaccuaaaa uaaaugaag uggugagcu aaccugga	1500
aaugaaucc ucuaucua aagaaaauc cugugaaacc ccuacugga ggcggauug	1560
cucuccagc ccuugcauug cagaggggcc caugaaagag gacaggcuac cccuuuaca	1620

auagaaauug agcaucagug agguuaaacu aaggccucu ugaauucug aauugagau 1680
 acaaacaugu uccugggauc acugaugacu uuuuauacuu uguaaagaca auuguuggag 1740
 agccccucac acagcccugg ccuccgcuca acuagcagau acagggauga ggcagaccug 1800

acucucuuaa ggaggcugag agcccaaacu gcuguccaa acaugcacuu ccuugcuuaa 1860
 gguaugguac aagcaaugcc ugcccauugg agagaaaaa cuuaaguaga uaaggaaaua 1920
 agaaccacuc auaauucuc accuuaggaa uaaucuccug uuaauauggu guaca 1975

<210> 2
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 2

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
 20 25 30

Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser
 35 40 45

Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala
 50 55 60

Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala
 65 70 75 80

Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp
 85 90 95

Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr
 100 105 110

Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe
 115 120 125

Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
 130 135 140

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
 145 150 155 160

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly

165	170	175
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr		
180	185	190
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His		
195	200	205
Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser		
210	215	220
Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val		
225	230	235
<210>	3	
<211>	934	
<212>	RNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	3	
ugagaagaug caaccaaucc ugcuucugcu ggccuuccuc cugcugccca gggcagaugc	60	
aggggagauc aucgggggac augaggccaa gccccacucc cgcccuaca ugguuauuc	120	
uauaagcugg gaucagaagu cucugaagag gugcgguggc uuccugauac aagacgacuu	180	
cgugcugaca gcugcucacu guuggggaag cuccaauaa gucaccuugg gggcccacaa	240	
uaucaagaa caggagccga cccagcaguu uauccugug aaaagacca uccccaucc	300	
agccuauaa ccuaagaacu ucuccaacga caucaugcua cugcagcugg agagaaaggc	360	
caagcggacc agagcugugc agcccucag gcuaccuagc aacaaggccc aggugaagcc	420	
agggcagaca ugagugugg ccggcugggg gcagacggcc cccugggaa aacacucaca	480	
cacacucaa gaggugaaga ugacagugca ggaagaucga aagugcgaau cugacuuacg	540	
ccauuuuac gacaguacca uugaguugug cgugggggac ccagagauua aaaagacuuc	600	
cuuuagggg gacucuggag gccucuuugu guguaacaag guggcccagg gcuuugucuc	660	
cuauggacga aacauggca ugccuccacg agccugcacc aaagucuaa gcuuuguaca	720	
cuggauaaag aaaaccauga aacgcuaa cuacagga gcaaacuag ccccgugcu	780	
aaugaaacac cuucucugga gccaaugca gauuuacacu gggagaggug ccagcaacug	840	
aaauuuuacc ucuccagug uaaucugga gccaaugca gauuuacacu gggagaggug	900	
ccagcaacug aaauuuuacc ucuuagcuga gugg	934	
<210>	4	

<211> 247

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Gln Pro Ile Leu Leu Leu Leu Ala Phe Leu Leu Leu Pro Arg Ala

1 5 10 15

Asp Ala Gly Glu Ile Ile Gly Gly His Glu Ala Lys Pro His Ser Arg

20 25 30

Pro Tyr Met Ala Tyr Leu Met Ile Trp Asp Gln Lys Ser Leu Lys Arg

35 40 45

Cys Gly Gly Phe Leu Ile Arg Asp Asp Phe Val Leu Thr Ala Ala His

50 55 60

Cys Trp Gly Ser Ser Ile Asn Val Thr Leu Gly Ala His Asn Ile Lys

65 70 75 80

Glu Gln Glu Pro Thr Gln Gln Phe Ile Pro Val Lys Arg Pro Ile Pro

85 90 95

His Pro Ala Tyr Asn Pro Lys Asn Phe Ser Asn Asp Ile Met Leu Leu

100 105 110

Gln Leu Glu Arg Lys Ala Lys Arg Thr Arg Ala Val Gln Pro Leu Arg

115 120 125

Leu Pro Ser Asn Lys Ala Gln Val Lys Pro Gly Gln Thr Cys Ser Val

130 135 140

Ala Gly Trp Gly Gln Thr Ala Pro Leu Gly Lys His Ser His Thr Leu

145 150 155 160

Gln Glu Val Lys Met Thr Val Gln Glu Asp Arg Lys Cys Glu Ser Asp

165 170 175

Leu Arg His Tyr Tyr Asp Ser Thr Ile Glu Leu Cys Val Gly Asp Pro

180 185 190

Glu Ile Lys Lys Thr Ser Phe Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val

195 200 205

Cys Asn Lys Val Ala Gln Gly Ile Val Ser Tyr Gly Arg Asn Asn Gly

210 215 220

Met Pro Pro Arg Ala Cys Thr Lys Val Ser Ser Phe Val His Trp Ile
 225 230 235 240
 Lys Lys Thr Met Lys Arg Tyr

245

<210> 5

<211> 1193

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

ugaagaucag cuuuuagaag agaaagauc guuaaguccu uggaccuga ucagcuugau	60
acaagaacua cugauuucaa cuucuuuggc uuaauucucu cggaacgau gaaauauaca	120
aguuaauauc uggcuuuuca gcucugcauc guuuuggguu cucuuggcug uuacugccag	180
gacccaauug uaaaagaagc agaaaaccuu aagaaauuu uuaaugcagg ucauucagau	240
guagcggaua auggaacucu uuucuuaggc auuuugaaga auuggaaaga ggagagugac	300
agaaaaauaa ugcagagcca aaugucucc uuuuacuua aacuuuuua aaacuuuaaa	360
gaugaccaga gcauccaaaa gagugggag accaucaagg aagacaugaa ugucaaguuu	420
uucaauagca aaaaaagaa acgagaugac uucgaaaagc ugacuaauua uucgguaacu	480
gacuugaauug uccaacgcaa agcaauacau gaacucaucc aagugauggc ugaacugucg	540
ccagcagcua aaacaggga gcgaaaaagg agucagaugc uguuucagg ucgaagagca	600
ucccagauau gguuguccug ccugcaauau uugaauuuua aaucuaaauc uauuuauuaa	660
uauuuacau uauuuauaug gggauauau uuuuagacuc aucaaucaaa uaaguauuaa	720
uaauagcaac uuuuguguaa ugaaaaugaa uaucuauuaa uauauguauu auuuauauuu	780
ccuauauccu gugacugucu cacuuaucc uuuguuuucu gacuaauuag gcaaggcuau	840
gugauuacaa ggcuuuauuc caggggcca cuaggcagcc aaccuaagca agaucccaug	900
gguugugugu uuauuucacu ugaugauaca augaacacu auaagugaag ugauacuauc	960
caguuacugc cgguuugaaa auaugccugc aaucugagcc agugcuuuua uggcauguca	1020
gacagaacuu gaauuguca ggugaccugc augaaaacau agcaucucag gagauuucau	1080
gccuggugcu uccaaauuu guugacaacu gugacuguac ccaauggaa aguaacucau	1140
uuguuaaaau uaucaauauc uauauauau gaauaaagug uaaguucaca acu	1193

<210> 6

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Lys Tyr Thr Ser Tyr Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Ile Val Leu
1 5 10 15

Gly Ser Leu Gly Cys Tyr Cys Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu
20 25 30

Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn
35 40 45

Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp
50 55 60

Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe
65 70 75 80

Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile
85 90 95

Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg
100 105 110

Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val
115 120 125

Gln Arg Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser
130 135 140

Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg
145 150 155 160

Gly Arg Arg Ala Ser Gln
165

<210> 7

<211> 2545

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

auccaaauaca ggagugacuu ggaacuccau ucauacacua ugaagaaaag ugguguucuu 60

uuccucuugg gcaucaucuu gcugguucug auuggagugc aaggaacccc aguagugaga 120

aagggucgcu guuccugcau cagcaccaac caagggacua uccaccuaca auccuugaaa	180
gaccuuuaac aauuugcccc aagcccuucc ugcgagaaaa uugaaaucau ugcuaacacug	240
aagaauggag uucaaacauug ucuaaaccca gauucagcag augugaagga acugauuuuu	300
aagugggaga aacaggucag ccaaaagaaa aagcaaaaga augggaaaaa acaucaaaaa	360
aagaaaguuc ugaagaugcg aaaaucucua cguucucguc aaaagaagac uacauaagag	420
accacuucac caauaaguau ucuguguuaa aaauguucua uuuuauuuau accgcuauc	480
uuccaaagga ggauggcuaa uaauacaaag gcuuauuuau uugacuagaa aauuuuuuac	540
auuacucuga aauuguaacu aaaguuaagaa aguugauuuu aagaauccaa acguuaagaa	600
uuguuuuagg cuaugauugu cuuuguucuu cuaccacca ccaguugaau uucaucaugc	660
uuuaggccau gauuuuagca auaccuauug cuacacagau guucacccaa ccacauccca	720
cucacaacag cugccuggaa gagcagcccu aggcuccac guacugcagc cuccagagag	780
uauucagaggc acaugucagc aaguccuaag ccuguuagca ugcuggugag ccaagcagu	840
ugaaauugag cuggaccuca ccaagcugcu guggccauca accucuguau uugaaucagc	900
cuacaggccu cacacacaau gugucugaga gauucaugcu gauuguuuuu ggguauacc	960
acuggagau accagugugu ggcuuucaga gccuccuuc uggcuuugga agccauguga	1020
uuccaucuug cccgcucagg cugaccacuu uauuucuuuu uguucccuu ugcuucauuc	1080
aagucagcuc uucuccauc uaccacaaug cagugccuuu cuucucucca gugcaccugu	1140
cauaugcucu gauuuuauug agucaacucc uuucucacu ugucccaac accccacaga	1200
agugcuuuu ucucccauu cauccucacu caguccagcu uaguucaagu ccugccuuu	1260
aaauuuuacc uuuuggacac acauuuauu uuuuuuacucc uguuucacu gguucaguac	1320
cacauuggug aacacucaau gguuacuaa uucuuuggug uuuaucua cuuccaacc	1380
agauugucag cuccuugagg gcaagagcca caguauuuu ccuguuuuc uccacagugc	1440
cuaauuuuac uguggaacua gguuuuuuau uuuuuuuuau ugauguuguu augggcagga	1500
uggcaaccag accauugucu cagagcaggu gcuggcucuu uccuggcua uccauguug	1560
cuagccucug guaaccucuu acuuuuuau uucaggacac ucacuacagg gaccagggau	1620
gaugcaacu ccuugucuuu uuaugacagg auguuugcuc agcuucucca acauaagaa	1680
gcacguggua aaacacuugc ggauuuuug gacuuuuuu aaaaaauua caguuuuaccg	1740
aaaaucauau aaucuuacaa ugaaaaggac uuuaugauac agccagugac caaccuuuuc	1800
ccaaccuac aaaaauuccu uuucccgaag gaaaagggc uucucaaua gccucagcu	1860
ucuaagauu aacaagauag ccaccagau ccuuuucgaa acucauuuuu ggcauuuug	1920
aguuuuuuug uccguuuacu uguuucagag uuuguuuuau gauuaucau uaccacacca	1980

ucucccauga agaaaggga cggugaagua cuaagcgua gaggaagcag ccaagucggu 2040
 uaguggaagc augauuggug cccaguuagc cucugcagga uguggaaacc uccuuccagg 2100
 ggagguucag ugaauugugu aggagagguu gucuguggcc agaauuuaaa ccuauacuca 2160
 cuuucccaaa uugaaucacu gcucacacug cugaugauuu agagugcugu ccgguggaga 2220

ucccaccga acgucuuau uaucaugaa acuccuagu uccuucagu aacuuccug 2280
 aaaaaucaaa guguucaua aauuugagag ucugugaccc acuuaccuug caucucacag 2340
 guagacagua uauaacuaac aaccaaagac uacauauugu cacugacaca cacguuauaa 2400
 ucauuuauca uauauauaca uacaugcaua cacucuaaaa gcaauuuuu uuucacuua 2460
 aaacaguauu gacuuguaua ccuuguaauu ugaauuuuu ucuuuguuaa aaugaaugg 2520
 uaucauuuuu uagaccuuu aucag 2545

<210> 8
 <211> 125
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Lys Lys Ser Gly Val Leu Phe Leu Leu Gly Ile Ile Leu Leu Val

1 5 10 15

Leu Ile Gly Val Gln Gly Thr Pro Val Val Arg Lys Gly Arg Cys Ser

20 25 30

Cys Ile Ser Thr Asn Gln Gly Thr Ile His Leu Gln Ser Leu Lys Asp

35 40 45

Leu Lys Gln Phe Ala Pro Ser Pro Ser Cys Glu Lys Ile Glu Ile Ile

50 55 60

Ala Thr Leu Lys Asn Gly Val Gln Thr Cys Leu Asn Pro Asp Ser Ala

65 70 75 80

Asp Val Lys Glu Leu Ile Lys Lys Trp Glu Lys Gln Val Ser Gln Lys

85 90 95

Lys Lys Gln Lys Asn Gly Lys Lys His Gln Lys Lys Lys Val Leu Lys

100 105 110

Val Arg Lys Ser Gln Arg Ser Arg Gln Lys Lys Thr Thr

115 120 125

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His

1 5 10

<210> 10

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 10

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 11

Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 12

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 13

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 14

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr

1 5

<210> 15

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 15

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 16

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 17

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 17

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

 Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 18

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 18

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 19
 <211> 440
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 19

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser

115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr

165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys

180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp

195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala

210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

225 230 235 240
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 245 250 255
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 260 265 270
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 275 280 285

 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 290 295 300
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 305 310 315 320
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 325 330 335
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 340 345 350
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

 355 360 365
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 370 375 380
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 385 390 395 400
 Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 405 410 415
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 420 425 430

 Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440

 <210> 20
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct

<400> 20

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 21

<211> 1204

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

ggggugcaaa gaagagacag cagcggccag cuuggaggug cuaacuccag aggccagcau 60
cagcaacugg gcacagaaag gagccgccug ggcagggacc auggcacggc cacaucccug 120
guggcugugc guucugggga cccugguggg gcucucagcu acuccagccc ccaagagcug 180
cccagagagg cacuacuggg cucagggaaa gcugugcugc cagaugugug agccaggaac 240

auuccucgug aaggacugug accagcauag aaaggcugcu cagugugauc cuugcauacc 300
gggggucucc uucucuccug accaccacac ccggcccccac ugugagagcu gucggcacug 360
uaacucuggu cuucucguuc gcaacugcac caucacugcc aaugcugagu gugccugucg 420
caauggcugg cagugcaggg acaaggagug caccgagugu gauccucuuc caaacccuuc 480
gcugaccgcu cgugcuguc agggccugag cccacacccu cagcccaccc acuuaccuua 540
ugucagugag augcuggagg ccaggacagc ugggcacaug cagacucugg cugacuucag 600
gcagcugccu gcccggacuc ucucuacca cuggccaccc caaagaucucc ugugcagcuc 660

cgauuuuuu cgcauccuug ugaucuucuc uggaauuguc cuuguuuuca cccuggccgg 720
ggcccuguuc cuccaauaac gaaggaaaua uagaucuaac aaaggagaaa guccugugga 780
gccugcagag ccuugucguu acagcugccc cagggaggag gagggcagca ccauccccau 840
ccaggaggau uaccgaaaac cggagccugc cugcuccccc ugagccagca ccugcgguag 900
cugcacuaca gcccuggccu ccacccccac cccgccgacc auccaaggga gagugagacc 960
uggcagccac aacugcaguc ccauccucu uucagggccc uuuccugugu acacgugaca 1020
gagugccuuu ucgagacugg cagggacgag gacaaauaug gaugaggugg agagugggaa 1080

gcaggagccc agccagcugc gccugcgcug caggagggcg ggggcucugg uuguaaaaca 1140
cacuuccugc ugcgaaagac ccacaugcua caagacgggc aaaaauaagu gacagaugac 1200
cacc 1204

<210> 22

<211> 260

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Met Ala Arg Pro His Pro Trp Trp Leu Cys Val Leu Gly Thr Leu Val

1 5 10 15

Gly Leu Ser Ala Thr Pro Ala Pro Lys Ser Cys Pro Glu Arg His Tyr

20 25 30
 Trp Ala Gln Gly Lys Leu Cys Cys Gln Met Cys Glu Pro Gly Thr Phe
 35 40 45
 Leu Val Lys Asp Cys Asp Gln His Arg Lys Ala Ala Gln Cys Asp Pro
 50 55 60
 Cys Ile Pro Gly Val Ser Phe Ser Pro Asp His His Thr Arg Pro His
 65 70 75 80
 Cys Glu Ser Cys Arg His Cys Asn Ser Gly Leu Leu Val Arg Asn Cys
 85 90 95

 Thr Ile Thr Ala Asn Ala Glu Cys Ala Cys Arg Asn Gly Trp Gln Cys
 100 105 110
 Arg Asp Lys Glu Cys Thr Glu Cys Asp Pro Leu Pro Asn Pro Ser Leu
 115 120 125
 Thr Ala Arg Ser Ser Gln Ala Leu Ser Pro His Pro Gln Pro Thr His
 130 135 140
 Leu Pro Tyr Val Ser Glu Met Leu Glu Ala Arg Thr Ala Gly His Met
 145 150 155 160
 Gln Thr Leu Ala Asp Phe Arg Gln Leu Pro Ala Arg Thr Leu Ser Thr

 165 170 175
 His Trp Pro Pro Gln Arg Ser Leu Cys Ser Ser Asp Phe Ile Arg Ile
 180 185 190
 Leu Val Ile Phe Ser Gly Met Phe Leu Val Phe Thr Leu Ala Gly Ala
 195 200 205
 Leu Phe Leu His Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser
 210 215 220
 Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys His Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu
 225 230 235 240

 Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro
 245 250 255
 Ala Cys Ser Pro
 260
 <210> 23

<211> 2397

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

gcacacacuc aucgaaaaaa auuuggauua uuagaagaga gaggucugcg gcuuccacac	60
cguacagcgu gguuuuucuu cucgguaauaa aagcaaaguu guuuuugaua cgugacaguu	120
ucccacaagc caggcugauc cuuuucuguc aguccacuuc accaagccug cccuuggaca	180
aggacccgau gcccaccccc aggccuggca agcccucggc cccuuccuug gcccugggcc	240
cauccccagg agccucgccc agcuggaggg cugcacccaa agccucagac cugcuggggg	300
cccggggccc agggggaacc uuccagggcc gagaucucg aggcggggcc caugccuccu	360
cuucuuuccu gaacccccaug ccaccaucgc agcugcagcu gcccacacug cccuaguca	420
ugguggcacc cuccggggca cggcugggcc ccuugcccca cuuacaggca cuccuccagg	480
acaggccaca uuuaugcac cagcucucaa cgguggaugc ccacggccgg accccugugc	540
ugcaggugca ccccuaggag agcccagcca ugaucagccu cacaccacc accaccgcca	600
cuggggucuu cuccucaag gcccggccug gccuccacc uggaugaac guggccagcc	660
uggaaugggu guccagggag ccggcacugc ucugcaccuu cccaaaucc agugcaccca	720
ggaaggacag caccuuucg gcugugcccc agagcuccua cccacugcug gcaauggug	780
ucugcaagug gcccggaugu gagaaggucu ucgaagagcc agaggacuuc cucaagcacu	840
gccagcgga ccaucuuucg gaugagaagg gcagggcaca augucuccuc cagagagaga	900
ugguacaguc ucuggagcag cagcuggugc uggagaagga gaagcugagu gccaugcagg	960
cccaccuggc ugaggaaug gcacugacca aggcuucauc uguggcauca uccgacaagg	1020
gcuccugcug caucguagcu gcuggcagcc aaggcccugu cgucccagcc uggucuggcc	1080
cccgggaggc ccugacagc cuguuugcug uccggaggca ccugugggu agccauggaa	1140
acagcacauu cccagaguuc cuccacaaca uggacuacuu caaguuccac aacaugcgac	1200
cccuuuuac cuacgccag cucauccgcu gggccauccu ggaggcucca gagaagcagc	1260
ggacacucua ugagaucua cacugguuca cacgcauguu ugccuucuu agaaaccauc	1320
cugccaccug gaagaacgcc auccgccaca accugagucu gcacaagugc uuugucggg	1380
uggagagcga gaagggggcu guguggaccg uggauagcu ggaguuccgc aagaaacgga	1440
gccagaggcc cagcaggugu uccaaccua caccuggccc cugaccucaa gaucaaggaa	1500
aggaggauug acgaacagg gccaaacugg ugggaggcag agguuggugg ggaggggag	1560
auaggcccug gaugugccca cagggaccaa gaagugaggu uuccacugc uugccugcca	1620

gggccccugu uccccgcgug gcagccaccc ccucccccau cauauccuuu gccccaaaggc 1680
 ugcucagagg ggccccgguc cuggccccag cccccaccuc cgccccagac acacccccca 1740
 gucgagcccu gcagccaaac agagccuua caaccagcca cacagagccu gccucagcug 1800
 cucgcacaga uuacuucagg gcuggaaaaag ucacacagac acacaaaaug ucacaaucuu 1860
 gucccucacu caacacaaac cccaaaacac agagagccug ccucaguaca cucaaacaac 1920

cucaaagcug caucaucaca caaucacaca caagcacage ccugacaacc cacacacccc 1980
 aaggcacgca cccacagcca gccucagggc ccacaggggc acugucaaca caggggugug 2040
 cccagaggcc uacacagaag cagcgucagu acccucagga ucugaggucc caacacgugc 2100
 ugcucacac acacggccug uuagaaauca ccuguguauc ucacgcgauu gcacacgcac 2160
 agccccccag ugggucucuu gagucccgug cagacacaca cagccacaca cacugccuug 2220
 ccaaaaauac cccgugucuc ccugccacu caccucacuc ccauucccug agcccugauc 2280
 caugccucag cuuagacugc agaggaacua cucauuuuuu uggaucacaa ggcccccaac 2340

ccacaguacc guccccaaau aacugcagcc gagcucccca caaaaaaaaa aaaaaaa 2397

<210> 24
 <211> 431
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 24

Met Pro Asn Pro Arg Pro Gly Lys Pro Ser Ala Pro Ser Leu Ala Leu

1 5 10 15

Gly Pro Ser Pro Gly Ala Ser Pro Ser Trp Arg Ala Ala Pro Lys Ala

20 25 30

Ser Asp Leu Leu Gly Ala Arg Gly Pro Gly Gly Thr Phe Gln Gly Arg

35 40 45

Asp Leu Arg Gly Gly Ala His Ala Ser Ser Ser Ser Leu Asn Pro Met

50 55 60

Pro Pro Ser Gln Leu Gln Leu Pro Thr Leu Pro Leu Val Met Val Ala

65 70 75 80

Pro Ser Gly Ala Arg Leu Gly Pro Leu Pro His Leu Gln Ala Leu Leu

85 90 95

Gln Asp Arg Pro His Phe Met His Gln Leu Ser Thr Val Asp Ala His

100 105 110

Ala Arg Thr Pro Val Leu Gln Val His Pro Leu Glu Ser Pro Ala Met

115 120 125
Ile Ser Leu Thr Pro Pro Thr Thr Ala Thr Gly Val Phe Ser Leu Lys

130 135 140
Ala Arg Pro Gly Leu Pro Pro Gly Ile Asn Val Ala Ser Leu Glu Trp
145 150 155 160

Val Ser Arg Glu Pro Ala Leu Leu Cys Thr Phe Pro Asn Pro Ser Ala
165 170 175
Pro Arg Lys Asp Ser Thr Leu Ser Ala Val Pro Gln Ser Ser Tyr Pro
180 185 190

Leu Leu Ala Asn Gly Val Cys Lys Trp Pro Gly Cys Glu Lys Val Phe
195 200 205

Glu Glu Pro Glu Asp Phe Leu Lys His Cys Gln Ala Asp His Leu Leu
210 215 220

Asp Glu Lys Gly Arg Ala Gln Cys Leu Leu Gln Arg Glu Met Val Gln
225 230 235 240

Ser Leu Glu Gln Gln Leu Val Leu Glu Lys Glu Lys Leu Ser Ala Met
245 250 255

Gln Ala His Leu Ala Gly Lys Met Ala Leu Thr Lys Ala Ser Ser Val

260 265 270
Ala Ser Ser Asp Lys Gly Ser Cys Cys Ile Val Ala Ala Gly Ser Gln

275 280 285
Gly Pro Val Val Pro Ala Trp Ser Gly Pro Arg Glu Ala Pro Asp Ser

290 295 300

Leu Phe Ala Val Arg Arg His Leu Trp Gly Ser His Gly Asn Ser Thr
305 310 315 320

Phe Pro Glu Phe Leu His Asn Met Asp Tyr Phe Lys Phe His Asn Met
325 330 335

Arg Pro Pro Phe Thr Tyr Ala Thr Leu Ile Arg Trp Ala Ile Leu Glu
340 345 350

Ala Pro Glu Lys Gln Arg Thr Leu Asn Glu Ile Tyr His Trp Phe Thr

355	360	365	
Arg Met Phe Ala Phe Phe Arg Asn His Pro Ala Thr Trp Lys Asn Ala			
370	375	380	
Ile Arg His Asn Leu Ser Leu His Lys Cys Phe Val Arg Val Glu Ser			
385	390	395	400
Glu Lys Gly Ala Val Trp Thr Val Asp Glu Leu Glu Phe Arg Lys Lys			
405	410	415	
Arg Ser Gln Arg Pro Ser Arg Cys Ser Asn Pro Thr Pro Gly Pro			
420	425	430	
<210>	25		
<211>	2033		
<212>	RNA		
<213>	Homo sapiens		
<400>	25		
cuucugugug ugcacaugug uaauacauau cugggaucaa agcuauau auaaaguccu			60
ugauucugug ugguucaaa cacauucaa agcuucagga uccugaaagg uuuugcucua			120
cuuccugaag accugaacac cgcuccaua aagccauggc uugccuugga uuucagcggc			180
acaaggcuca gcugaaccug gcuaccagga ccuggcccug cacucuccug uuuuuucuc			240
ucucauucc ugucuucugc aaagcaaugc acguggccca gccugcugug guacuggcca			300
gcagccgagg caugccagc uuugugugug aguaugcauc uccaggcaaa gccacugagg			360
uccgggugac agugcuucgg caggcugaca gccaggugac ugaagucugu gcggcaaccu			420
acaugauggg gaaugaguug accuuccuag augauuccau cugcacgggc accuccagug			480
gaaaaucaagu gaaccucacu auccaaggac ugagggccau ggacacggga cucuacauu			540
gcaaggugga gcuauguac ccaccgccau acuaccuggg cauaggcaac ggaaccaga			600
uuuauuaau ugauccagaa ccgugcccag auucugacuu ccuccucugg auccuugcag			660
caguuaugu gggguuuuu uuuuauagcu uucuccucac agcuguuuu uugagcaaaa			720
ugcuaaagaa aagaagcccu cuuacaacag gggucuauu gaaaaugccc ccaacagagc			780
cagaauugaa aaagcauuu cagccuuuu uuauuccau caauugagaa accauuauga			840
agaagagagu ccuuuuuua auuuccaaga gcugaggcaa uucuaacuuu uuugcuaucc			900
agcuauuuuu auuuguuuu gcauuugggg ggaauucauc ucucuuaau auaaaguugg			960
augcggaacc cauuuacgu guacuacaau uuaaagcaaa ggaguagaaa gacagagcug			1020

ggauuuucu gucacauagc cuccacuuuc agugaaagca ucacuuggga uuaauauggg 1080

 gaugcagcau uaugaugugg gucaaggaau uaaguuaggg aauggcacag cccaaagaag 1140
 gaaaaggcag ggagcgaggg agaagacuau auuguacaca ccuuauauuu acguaugaga 1200
 cguuuuagc cgaaaugauc uuuucaaguu aaaaauuug ccuuuuuuu cuuaaaciaa 1260
 uguauauua caucaagguu ucaaaaauac ucacauaggcu auguuuuagc cagugaugcu 1320
 aaagguugua uugcauauau acauauauau auauauauau auauauauau auauauauau 1380
 auauauauau auauauauuu uauuuugua guauugugca uagagccacg uauuuuuug 1440
 uguuuuuuu aaugguuuga auauaaacac uauauggcag ugucuuucca ccuugggucc 1500

 cagggaaguu uuguggagga gcucaggaca cuaauacacc agguagaaca caaggucuuu 1560
 ugcuaacuag cuuggaaacu ggauagguc auagcagugc uugauugcgu ggaauugugc 1620
 ugaguuggug uugacauug cuuuggggcu uuacaccag uuccuuuca ugguuugcaa 1680
 ggaagccaca gcuggugua ucugaguuga cuugacagaa cacugucuug aagacaaugg 1740
 cuuacuccag gagaccaca gguaugaccu ucuaggaagc uccaguucga ugggcccaau 1800
 uuuuacaaac auguguuua ugccauggac agaagaaggc agcagguggc agaauugggu 1860
 gcaugaaggu uucugaaaau uaacacugcu uguguuuuuu acucauuuuu uuccaugaaa 1920

 augcaaac auguauaua uuuuuuuuu aaaaaaauc ugugguguc guuuuuuuuu 1980
 aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaa 2033

 <210> 26
 <211> 223
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 26

 Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala
 1 5 10 15
 Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro
 20 25 30
 Val Phe Cys Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala
 35 40 45
 Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly
 50 55 60
 Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln

65 70 75 80
Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr
 85 90 95
Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val
 100 105 110

Asn	Leu	Thr	Ile	Gln	Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile		
115						120						125					
Cys	Lys	Val	Glu	Leu	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly		
130						135						140					
Asn	Gly	Thr	Gln	Ile	Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser		
145						150						155					160
Asp	Phe	Leu	Leu	Trp	Ile	Leu	Ala	Ala	Val	Ser	Ser	Gly	Leu	Phe	Phe		
165						170						175					
Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Thr	Ala	Val	Ser	Leu	Ser	Lys	Met	Leu	Lys	Lys		

			180					185					190				
Arg	Ser	Pro	Leu	Thr	Thr	Gly	Val	Tyr	Val	Lys	Met	Pro	Pro	Thr	Glu		
			195					200					205				
Pro	Glu	Cys	Glu	Lys	Gln	Phe	Gln	Pro	Tyr	Phe	Ile	Pro	Ile	Asn			
			210					215					220				

<210> 27

<211> 2978

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

cguccuau cu gcagucggcu acuuucagug gcagaagagg ccacaucugc uuccuguagg 60

cccucugggc agaagcaugc gcuggugucu ccuccgauc uggggcccagg ggcugaggca 120

ggcuccccuc gccucaggaa ugaugacagg cacaauagaa acaacgggga acauuucugc 180

agagaaaggu ggcucuauca ucuuacaaug ucaccucucc uccaccacgg cacaagugac 240

ccaggucaac ugaggagcagc aggaccagcu ucuggccaau uguaaugcug acuuggggug 300

gcacaucucc ccauccuua aggaucgagu ggccccaggu cccggccugg gccucacccu 360

ccagucgcug accgugaacg auacagggga guacuucugc aucuaucaca ccuaccuga 420

ugggacguac acugggagaa ucuuccugga gguccuagaa agcucagugg cugagcacgg 480

ugccagguuc cagauuccau ugcugggagc cauggccgcg acgcuggugg ucaucugcac	540
agcagucauc guggugugcg cguugacuag aaagaagaaa gccucagaa uccauucugu	600
ggaaggugac cucaggagaa aaucagcugg acaggaggaa uggagcccca gugcuccuc	660
acccccagga agcugugucc aggcagaagc ugcaccugcu gggcucugug gagagcagcg	720
gggagaggac ugugccgagc ugcaugacua cuucaauguc cugaguuaca gaagccuggg	780
uaacugcagc uucuuacag agacugguua gcaaccagag gcaucuucug gaagauacac	840
uuuugucuuu gcuaauauag augaauauu aagcagcugu acucuccauc agugcugcgu	900
gugugugugu guguguaugu gugugugugu ucaguugagu gaauaaugu cauccucuuc	960
uccaucuua uuuccuuggc cuuuucguuc uauuccauuu ugcauuauagg caggccuagg	1020
gugaguaacg uggaucuuga ucauaaagc aaaaaa aauaucuuga ccugguuuua	1080
aaucuggcag uuugagcaga uccuagucuc cugagagaca cauuccuau aauggccagc	1140
auuuugggcu acaagguuuu gugguugaug augaggagg caugacugca gagccauccu	1200
caucucauuu uuucacguca uuucaguaa cuuucacuca uucaaaggca gguuauaagu	1260
aaguccggu agcagccucu auggggagau uuagagaguga cuaaaucug guaucugccc	1320
ucaagaacuu acaguuaauu ggggagacaa uguugucaug aaaagguuu auaguaagga	1380
gagaaggaga cauacacagg ccuucaggaa gagacgacag uuugggguga gguaguuggc	1440
auaggcuau cugugaugaa guggccuggg agcaccaagg ggauguugag gcuagucugg	1500
gaggagcagg aguuuugucu agggaaucug uaggaaauuc uuggagcuga aaguccaca	1560
aagaaggccc uggcaccaag ggagucagca aacuucagau uuuaucucu gggcaggcau	1620
uucaaguuu cuuuugcugu gacauacuca uccauuagac agccugauac aggccuguag	1680
ccucuccgg ccguguguc gggggaagcc ccaggaaacg ccaugccca cacagggagc	1740
caagucguag cauugggcc ugaucuaac uuucugcau caauacacuc uugagccuuu	1800
gaaaaaagaa cguuuccac uaaaaagaa auguggauuu uaaaaauagg gacucuuccu	1860
aggggaaaaa ggggggcugg gagugauaga ggguuuuaaa auaaaacacc uucaaacuaa	1920
cuucucgaa cccuuuuuu cacuccuga cgacuugug cuggggguugg gguaacugaa	1980
ccgcuuuuu cuguuuuuu gcauucaggc uggaucuuag aagacuuuu uccuuccacc	2040
aucucucua gaggaauag cggggagguu ggauuuacug gugacugauu uucuuuacug	2100
ggccaaggaa cugaaagaga augugaagca agguuguguc uugcgcaugg uaaaaauaa	2160
agcauugucc ugcuuuccaa gacuuagacu gggguugaca auuguuuuag caacaagaca	2220

auucaacuau uucuccuagg auuuuuuuua uuauuuuuu uucacuuuuc uaccaaauagg 2280
 guuacauagg aagaauaac ugaaacugug ccagagcucc aaguccuuug gaagaaagau 2340
 uagaugaacg uaaaaauguu guuguuugcu guggcaguuu acagcauuuu ucuugcaaaa 2400
 uuagugcaaa ucuguuggaa auagaacaca auucacaaa uggaaugugaa cuaaaaugua 2460
 augacgaaaa gggaguagug uuugauuuug gaggaggugu auauucggca gagguuggac 2520
 ugagaguugg guguuuuua acauuuuuu gguaauuggg aaacauuuu aaacacuuu 2580
 gggauugguga uaaaauacaa aagggccuau agauguuaga aaugggucag guuacugaaa 2640

ugggauucau uuugaaaaa auuuuuuuua auagaacuca cugaacuaga uucuccucug 2700
 agaaccagag aagaccuuu cauaguugga uuccuggaga caugcgcuau ccaccacgua 2760
 gccacuuucc acauguggcc aucaaccacu uaagaugggg uuaguuuuaa ucaagaugug 2820
 cuguuauau uuguauaagc auaaaaucac acuagauucu ggagauuuua uaugaauauu 2880
 aagaauacua uuucaguagu uuugguauau ugugugucua aaugauauu auuuuggaug 2940
 uauuggguga auuuuuuuu uaacauuuua aaaaaaa 2978

<210> 28
 <211> 244
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 28

Met Arg Trp Cys Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala
 1 5 10 15
 Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn
 20 25 30
 Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser
 35 40 45
 Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln
 50 55 60
 Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser
 65 70 75 80
 Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln
 85 90 95
 Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr
 100 105 110

Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu

115 120 125

Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly

130 135 140

Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val

145 150 155 160

Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu

165 170 175

Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser

180 185 190

Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala

195 200 205

Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp

210 215 220

Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe

225 230 235 240

Thr Glu Thr Gly

<210> 29

<211> 1944

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

aaauucucac ugccccugug auaaacugug gucacuggcu guggcagcaa cuauuauaag 60

augcucugaa aacucuucag acacugaggg gcaccagagg agcagacuac aagaauaggca 120

cacgcuaugg aaacuccug gacaaucau aaagaguacc auauugauga agaagugggc 180

uuugcucugc caaauccaca ggaaaaucua ccugauuuuu auaaugacug gauguucauu 240

gcuaaacauc ugccugaucu cauagagucu ggccagcuuc gagaaagagu ugagaaguua 300

aacaugcuca gcauugauc ucucacagac cacaagucac agcgccuugc acgucuaguu 360

cugggaugca ucaccauggc auaugugugg ggcaaagguc auggagaugu ccguaagguc 420

uugccaagaa auauugcugu uccuuacugc caacucucca agaaacugga acugccuccu 480

auuuugguuu augcagacug ugucuuggca aacuggaaga aaaaggaucc uaauaagccc	540
cugacuuaug agaacaugga cguuuuguuc ucauuucgug auggagacug caguaaagga	600
uucuuuccugg ucucucuauu gguggaaaaua gcagcugcuu cugcaaucaa aguaauuccu	660
acuguaauca aggcaaugca aaugcaagaa cgggacacuu ugcuaaaggc gcuguuggaa	720
auagcuucuu gcuuggagaa agcccucaa guguuucacc aaauccacga ucaugugaac	780
ccaaaagcau uuuucagugu ucuucgcaua uauuugucug gcuggaaagg caacccccag	840
cuaucagacg gucuggugua ugaaggguuc uggaagacc caaaggaguu ugcagggggc	900
agugcaggcc aaagcagcgu cuuucagugc uuugacgucc ugcugggcac ccagcagacu	960
gcugguggag gacaugcugc ucaguuccuc caggacauga gaagauauau gccaccagcu	1020
cacaggaacu uccugugcuc auuagaguca aaucccucag uccgugaguu uguccuuca	1080
aaaggugaug cuggccugcg ggaagcuuau gacgccugug ugaaagcucu ggucuccug	1140
aggagcuacc aucugcaauu cgugacuaag uacauccuga uuccugcaag ccagcagcca	1200
aaggagaaua agaccucuga agaccuuca aaacuggaag ccaaaggaac uggaggcacu	1260
gauuuuauga auuuccugaa gacuguaaga aguacaacug agaaauccu uuugaaggaa	1320
gguaaaua acccaacaag agcacauuu aucauagcag agacaucugu augcauuccu	1380
gucuuuacc auuguaacag agccacaaac uaauacuaug caauguuuu ccaauaauagc	1440
aaucaaaag accucaaaau accugugcau uucuuuguagg aaaacaaca aagguauua	1500
uguguaaua uacuagaagu uuuguaucu guaucuuau auuggaaua aaugacauuc	1560
aaauaaaua aaugcauag auauauucug ucggcugggc gcgguggcuc acgccuguaa	1620
ucccagcacu uugggaggcc gaggcgggcg gaucacaagg ucaggagauc gagaccauc	1680
uggcuacac ggugaaacc cgucucuacu aaaaauacaa aaaaauagcc gggcgcgug	1740
gcgggcaccu guaguuccag cuacucggga ggcugaggca ggagaauagg gugaaccugg	1800
gaggcggagc uugcagugag ccaagauugu gccacugcaa uccggccugg gcuaaagagc	1860
gggacuccgu cucaaaaaa aaaaaaaaa gauauauuc gucauaaua aaaaaaagc	1920
auaagauua aaaaaaaaa aaaa	1944
<210> 30	
<211> 403	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	
<400> 30	
Met Ala His Ala Met Glu Asn Ser Trp Thr Ile Ser Lys Glu Tyr His	

1 5 10 15
 Ile Asp Glu Glu Val Gly Phe Ala Leu Pro Asn Pro Gln Glu Asn Leu

 20 25 30
 Pro Asp Phe Tyr Asn Asp Trp Met Phe Ile Ala Lys His Leu Pro Asp
 35 40 45
 Leu Ile Glu Ser Gly Gln Leu Arg Glu Arg Val Glu Lys Leu Asn Met
 50 55 60
 Leu Ser Ile Asp His Leu Thr Asp His Lys Ser Gln Arg Leu Ala Arg
 65 70 75 80
 Leu Val Leu Gly Cys Ile Thr Met Ala Tyr Val Trp Gly Lys Gly His
 85 90 95

 Gly Asp Val Arg Lys Val Leu Pro Arg Asn Ile Ala Val Pro Tyr Cys
 100 105 110
 Gln Leu Ser Lys Lys Leu Glu Leu Pro Pro Ile Leu Val Tyr Ala Asp
 115 120 125
 Cys Val Leu Ala Asn Trp Lys Lys Lys Asp Pro Asn Lys Pro Leu Thr
 130 135 140
 Tyr Glu Asn Met Asp Val Leu Phe Ser Phe Arg Asp Gly Asp Cys Ser
 145 150 155 160
 Lys Gly Phe Phe Leu Val Ser Leu Leu Val Glu Ile Ala Ala Ala Ser

 165 170 175
 Ala Ile Lys Val Ile Pro Thr Val Phe Lys Ala Met Gln Met Gln Glu
 180 185 190
 Arg Asp Thr Leu Leu Lys Ala Leu Leu Glu Ile Ala Ser Cys Leu Glu
 195 200 205
 Lys Ala Leu Gln Val Phe His Gln Ile His Asp His Val Asn Pro Lys
 210 215 220
 Ala Phe Phe Ser Val Leu Arg Ile Tyr Leu Ser Gly Trp Lys Gly Asn
 225 230 235 240

 Pro Gln Leu Ser Asp Gly Leu Val Tyr Glu Gly Phe Trp Glu Asp Pro
 245 250 255

Lys Glu Phe Ala Gly Gly Ser Ala Gly Gln Ser Ser Val Phe Gln Cys
 260 265 270
 Phe Asp Val Leu Leu Gly Ile Gln Gln Thr Ala Gly Gly Gly His Ala
 275 280 285
 Ala Gln Phe Leu Gln Asp Met Arg Arg Tyr Met Pro Pro Ala His Arg
 290 295 300
 Asn Phe Leu Cys Ser Leu Glu Ser Asn Pro Ser Val Arg Glu Phe Val

305 310 315 320
 Leu Ser Lys Gly Asp Ala Gly Leu Arg Glu Ala Tyr Asp Ala Cys Val
 325 330 335
 Lys Ala Leu Val Ser Leu Arg Ser Tyr His Leu Gln Ile Val Thr Lys
 340 345 350
 Tyr Ile Leu Ile Pro Ala Ser Gln Gln Pro Lys Glu Asn Lys Thr Ser
 355 360 365
 Glu Asp Pro Ser Lys Leu Glu Ala Lys Gly Thr Gly Gly Thr Asp Leu
 370 375 380

Met Asn Phe Leu Lys Thr Val Arg Ser Thr Thr Glu Lys Ser Leu Leu
 385 390 395 400
 Lys Glu Gly

<210> 31

<211> 1227

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

cuuugcagau aaauauggca cacuagcccc acguuuucug agacauuccu caauugcuua	60
gacauauucu gagccuacag cagaggaacc uccagucuca gcaccaugaa ucaaacugcc	120
auucugauuu gcugccuuau cuuucugacu cuaaguggca uucaaggagu accucucucu	180
agaacuguac gcuguaccug caucagcauu aguaaucaac cuguuaaucc aaggucuuaa	240
gaaaaacuug aaauuuuucc ugcaagccaa uuuuguccac guguugagau cauugcuaca	300
augaaaaaga aggugagaa gagaugucug aauccagaau cgaaggccau caagaauuaa	360
cugaaagcag uuagcaagga aaggucuaaa agaucuccuu aaaaccagag gggagcaaaa	420

ucgaugcagu gcuuccaagg auggaccaca cagaggcugc cucucccauc acuucccuac 480
auggaguaua ugucaagcca uaauguuucu uaguuugcag uuacacuaaa aggugaccaa 540
ugauggucac caaaucagcu gcuacuacuc cuguaggaag guuaauguuc aucauccuaa 600
gcuauucagu aaauacucua ccuggcacu auaauguaag cucuacugag gugcuauuu 660

cuuaguggau guucugaccc ugcuucaaau auuucccuca ccuuucccau cuuccaaggg 720
uacuaaggaa ucuuucugcu uugggguuua ucagaauucu cagaauuca aaauacuaaa 780
aggaugcaa ucaaauucgc uuuuuuaaga augcucuua cuucauggac uuccacugcc 840
auccucccaa ggggcccaaa uucuuucagu ggcuaccuac auacaauucc aaacacauac 900
aggaagguag aaauaucuga aauguaugu guaaguauuc uuauuuuauug aaagacugua 960
caaaguagaa gucuuagau uauauuuuc cuauuuuguu uucaguguac auggaauaac 1020
augaauuaa guacuagua ucaugagua acaggaaaau uuuuuuuuua cagauagaua 1080

uauugcugc auguacuaa agauaaaugu gcugaauugu uuucuuuua aaaaugaggu 1140
acucuccugg aaauuuuag aaagacuauc uaauguuga aagaucuaaa gguuuuuuu 1200
guauuuuuaa cuaagaaaaa aaaaaaa 1227

<210> 32
<211> 98
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 32

Met Asn Gln Thr Ala Ile Leu Ile Cys Cys Leu Ile Phe Leu Thr Leu
1 5 10 15
Ser Gly Ile Gln Gly Val Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys
20 25 30

Ile Ser Ile Ser Asn Gln Pro Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu
35 40 45
Glu Ile Ile Pro Ala Ser Gln Phe Cys Pro Arg Val Glu Ile Ile Ala
50 55 60
Thr Met Lys Lys Lys Gly Glu Lys Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys
65 70 75 80
Ala Ile Lys Asn Leu Leu Lys Ala Val Ser Lys Glu Arg Ser Lys Arg
85 90 95

Ser Pro

<210>	33	
<211>	1610	
<212>	RNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	33	
agagaacaaa acagaaacuc uuggaagcag gaaaggugca ugacucaaag agggaaaauuc	60	
cugugccaua aaaggauugc ugguguauaa aaugcucuau auaugccaau uaucaauuuc	120	
cuuucauguu cagcauuucu acuccuucca agaagagcag caaagcugaa guagcagcag	180	
cagcaccagc agcaacagca aaaaacaaac augaguguga agggcauggc uauagccuug	240	
gcugugauau ugugugcuac aguuguucaa ggcuucccca uguucaaag aggcgcugu	300	
cuuugcauag gccucggggu aaaagcagug aaaguggcag auauugagaa agccuccaua	360	
auguacccaa guaacaacug ugacaaaaua gaagugauua uuaccugaa agaaaauaaa	420	
ggacaacgau gccuaaucc caaaucgaag caagcaaggc uuauaucaa aaaaguugaa	480	
agaaagaaau uuuaaaaua ucaaaacaua ugaaguccug gaaaagagca ucugaaaaac	540	
cuagaacaag uuuuacugug acuacugaaa ugacaagaau ucuacaguag gaaacugaga	600	
cuuuucuaug guuuugugac uuuaacuuu uguacaguua ugugaaggau gaaagguggg	660	
ugaaaggacc aaaaacagaa auacagucuu ccugaauгаа ugacaucag aauccacug	720	
cccaaaggag uccaacaauu aaauggauuu cuaggaaaag cuaccuaag aaaggcuggu	780	
uaccaucgga guuuacaaag ugcuuucacg uucuuacuug uugcauuua cauucaugca	840	
uuucuaaggcu agagaaccuu cuagauuuga ugcuuacaac uauucuguug ugacuaugag	900	
aacauuucug ucucuagaag ucaucugucu guauugaucu uuaugcuua uuacuaucug	960	
ugguuacggg ggagacauug acuuuuuac uggagucaag cccuuuaag ucaaaagcau	1020	
cuaugugucg uaaaacauuc cucaaacuuu uuuaucugca aaucacacu ucuuucccca	1080	
aacaucaugu agcacaucaa uauuaggga gacauucua ugcaucauuu gguuuguuuu	1140	
auaaccauu cauuuuuugu aaucuaaaa auguacuug aaaaaaua uacgcuaugg	1200	
gauacuggca aaagugcaca uauuucaua ccaauuagu agcaccaguc uuaauuugau	1260	
guuuuuaac uuuuuuucuu ugagauguuu ugaagcauu aggaauugug uguuuacugu	1320	
acuuuuuguu uugaucguu uguauaaaug auagcauuu cuuggacaca ucugaaauc	1380	
aaaauguuu ugucuaacca agaaaaugu gaaaaaua gcaaauguau accuagcaau	1440	
cacuuuuacu uuuguuuuu cugucucuua gaaaauaca uauucuauc aauuucuug	1500	

uucaugccua uauacuguaa aauuuaggua uacucaagac uaguuuuaag aaucaaaguc 1560
 auuuuuuuucu cuaauaaacu accacaaccu uucuuuuuuu aaaaaaaaaa 1610

<210> 34
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 34

Met Ser Val Lys Gly Met Ala Ile Ala Leu Ala Val Ile Leu Cys Ala
 1 5 10 15
 Thr Val Val Gln Gly Phe Pro Met Phe Lys Arg Gly Arg Cys Leu Cys
 20 25 30
 Ile Gly Pro Gly Val Lys Ala Val Lys Val Ala Asp Ile Glu Lys Ala
 35 40 45
 Ser Ile Met Tyr Pro Ser Asn Asn Cys Asp Lys Ile Glu Val Ile Ile
 50 55 60
 Thr Leu Lys Glu Asn Lys Gly Gln Arg Cys Leu Asn Pro Lys Ser Lys
 65 70 75 80
 Gln Ala Arg Leu Ile Ile Lys Lys Val Glu Arg Lys Asn Phe
 85 90

<210> 35
 <211> 1135
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 35

uuccuccucc gagagcggac agaucucugg gugcuggggcg gucauggcgc uacuagaugu 60
 augcggagcc ccccgagggc agcggccgga aucggcucuc ccgguugcgg gaagcgggcg 120
 ucgcucggac ccaggacacu acaguuuucuc uaugcgaucu ccagagcucg cuuuaccccg 180
 gggaaugcag cccacagaau ucuuccaguc ccuggguggg gacggagaaa ggaacguuca 240
 gauugagaug gcccauggca ccaccacgcu cgccuuaag uuccagcaug gagugauugc 300
 agcaguggau ucucgggccu cagcuggguc cuacauuagu gccuuacggg ugaacaaggu 360
 gauugagauu aaccuuuacc ugcuuaggcac caugucuggc ugugcagcag acugucagua 420
 cugggagcgc cugcuggcca aggaaugcag gcuguacuau cugcgaaaug gagaacguau 480

uucagugucg gcagccucca agcugcuguc caacaugaug ugccaguacc ggggcauggg 540

 ccucucuaug ggcaguauga ucuguggcug ggauaagaag gguccuggac ucuacuacgu 600
 ggaugaacau gggacucggc ucucaggaaa uauguuccc acggguagug ggaacacuua 660
 ugccuacggg gucauggaca guggcuaucg gccuaaucuu agcccugaag aggccuauga 720
 ccuuggccgc agggcuauug cuuaugccac ucacagagac agcuauucug gaggcguugu 780
 caauauguac cacaugaagg aagaugguug ggugaaagua gaaaguacag augucaguga 840
 ccugcugcac caguaccggg aagccaauc auaauggugg ugguggcagc ugggcagguc 900
 uccucuggga ggucuuggcc gacucaggga ccuaagccac guuaagucca aggagaagaa 960

 gaggccuagc cugagccaaa gagagaguac gggcucagca gccagaggag gccggugaag 1020
 ugcaucuucu gcguguucuc uauuugaaca agcauuuccc ccagggaagu uucugggugc 1080
 cccacuaagu agaauaaaga aaaacgguaa uaaaauaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1135

 <210> 36
 <211> 276
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 36
 Met Ala Leu Leu Asp Val Cys Gly Ala Pro Arg Gly Gln Arg Pro Glu
 1 5 10 15
 Ser Ala Leu Pro Val Ala Gly Ser Gly Arg Arg Ser Asp Pro Gly His
 20 25 30
 Tyr Ser Phe Ser Met Arg Ser Pro Glu Leu Ala Leu Pro Arg Gly Met
 35 40 45
 Gln Pro Thr Glu Phe Phe Gln Ser Leu Gly Gly Asp Gly Glu Arg Asn
 50 55 60
 Val Gln Ile Glu Met Ala His Gly Thr Thr Thr Leu Ala Phe Lys Phe
 65 70 75 80
 Gln His Gly Val Ile Ala Ala Val Asp Ser Arg Ala Ser Ala Gly Ser
 85 90 95

 Tyr Ile Ser Ala Leu Arg Val Asn Lys Val Ile Glu Ile Asn Pro Tyr
 100 105 110
 Leu Leu Gly Thr Met Ser Gly Cys Ala Ala Asp Cys Gln Tyr Trp Glu

115 120 125
 Arg Leu Leu Ala Lys Glu Cys Arg Leu Tyr Tyr Leu Arg Asn Gly Glu
 130 135 140
 Arg Ile Ser Val Ser Ala Ala Ser Lys Leu Leu Ser Asn Met Met Cys
 145 150 155 160
 Gln Tyr Arg Gly Met Gly Leu Ser Met Gly Ser Met Ile Cys Gly Trp

165 170 175
 Asp Lys Lys Gly Pro Gly Leu Tyr Tyr Val Asp Glu His Gly Thr Arg
 180 185 190
 Leu Ser Gly Asn Met Phe Ser Thr Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Ala Tyr
 195 200 205
 Gly Val Met Asp Ser Gly Tyr Arg Pro Asn Leu Ser Pro Glu Glu Ala
 210 215 220
 Tyr Asp Leu Gly Arg Arg Ala Ile Ala Tyr Ala Thr His Arg Asp Ser
 225 230 235 240

Tyr Ser Gly Gly Val Val Asn Met Tyr His Met Lys Glu Asp Gly Trp
 245 250 255
 Val Lys Val Glu Ser Thr Asp Val Ser Asp Leu Leu His Gln Tyr Arg
 260 265 270
 Glu Ala Asn Gln

275
 <210> 37
 <211> 1048
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 37

gcgcguugug cgcuguccca gguuggaaac cagugcccca ggcggcgagg agagcggugc 60
 cuugcaggga ugcugcgggc gggagcacca accggggacu uaccccgggc gggagaaguc 120

 cacaccggga ccaccaucau ggcaguggag uuugacgggg gcguugugau gguuucugau 180
 ucccagagugu cugcaggcga ggcgguggug aaccgagugu uugacaagcu guccccgug 240
 cacgagcgca ucuacugugc acucucuggu ucagcugcug augcccaagc cguggccgac 300
 auggccgccu accagcugga gcuccauggg auagaacugg aggaaccucc acuuguuuug 360

gcugcugcaa auguggugag aaauaucagc uauaaauauc gagaggacuu gucugcacau 420
cucaugguag cuggcuggga ccaacugaa ggaggucagg uauauggaac ccugggagga 480
augcugacuc gacagccuuu ugccauuggu ggcuccggca gcaccuuuau cuaugguuau 540

guggaugcag cauauagcc aggcaugucu cccgaggagu gcaggcgcuu caccacagac 600
gcuauugcuc ugcccaugag ccgggauggc ucaagcgggg gugucaucua ccuggucacu 660
auuacagcug ccggugugga ccaucgaguc aucuugggca augaacugcc aaaauucua 720
gaugagugaa ccuuccccag acuucucuuu cuuauuuugu aauaaacucu cuagggccaa 780
aaccugguau ggucuuuggg aaugagugc ucaggggagau ggagcuuagg ggaggugggu 840
gcuuccucc uagaugucag cauacacucu uucuuuuuu guccagguc uaaaacaucu 900
uuccuagaga aaacaaaagg gacuaacua gaaauauaaa gagccuaua caugacaggu 960

gaucacguac ugaauuuu ugaaguagua caaacaauaa aaauucucuu uccgcauau 1020
caugcggucc augaugaua ggccgcaa 1048

<210> 38
<211> 219
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 38

Met Leu Arg Ala Gly Ala Pro Thr Gly Asp Leu Pro Arg Ala Gly Glu

1 5 10 15

Val His Thr Gly Thr Thr Ile Met Ala Val Glu Phe Asp Gly Gly Val

20 25 30

Val Met Gly Ser Asp Ser Arg Val Ser Ala Gly Glu Ala Val Val Asn

35 40 45

Arg Val Phe Asp Lys Leu Ser Pro Leu His Glu Arg Ile Tyr Cys Ala

50 55 60

Leu Ser Gly Ser Ala Ala Asp Ala Gln Ala Val Ala Asp Met Ala Ala

65 70 75 80

Tyr Gln Leu Glu Leu His Gly Ile Glu Leu Glu Glu Pro Pro Leu Val

85 90 95

Leu Ala Ala Ala Asn Val Val Arg Asn Ile Ser Tyr Lys Tyr Arg Glu

100 105 110

Asp Leu Ser Ala His Leu Met Val Ala Gly Trp Asp Gln Arg Glu Gly
 115 120 125
 Gly Gln Val Tyr Gly Thr Leu Gly Gly Met Leu Thr Arg Gln Pro Phe
 130 135 140
 Ala Ile Gly Gly Ser Gly Ser Thr Phe Ile Tyr Gly Tyr Val Asp Ala
 145 150 155 160
 Ala Tyr Lys Pro Gly Met Ser Pro Glu Glu Cys Arg Arg Phe Thr Thr
 165 170 175
 Asp Ala Ile Ala Leu Ala Met Ser Arg Asp Gly Ser Ser Gly Gly Val

180 185 190
 Ile Tyr Leu Val Thr Ile Thr Ala Ala Gly Val Asp His Arg Val Ile
 195 200 205
 Leu Gly Asn Glu Leu Pro Lys Phe Tyr Asp Glu

210 215

<210> 39
 <211> 2974
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 39

gugugcguga uggagaaaau ugggcaccag ggcugcucucc gagauucuca gaucugauuu	60
ccacgcuugc uaccaaaaaua gucugggcag gccacuuuug gaaguaggcg uuaucuaug	120
agcaggcggc cgcuuucgau uucgcuuucc ccuaaauggc ugagcuucuc gccagcgag	180
gaucagccug uuccugggac uuuccgagag ccccgcccuc guucccucc ccagccgcca	240
guaggggagg acucggcggu acccgagcu ucaggcccca cggggcgcg gagagucca	300
ggcccggcgg ggaccgggac ggcguccgag ugccaauagg uagcucuagg uguccgcuc	360
cccgcgggug ccgcugccuc cccggagcuu cucucgcaug gcuggggaca guacugcuac	420
uucucgccga cugggugcug cuccggaccg cgcugccccg cauauucc cugcugguc	480
ccaccgcgu gccacugcuc cgggucuggg cggugggcu gagccgcug gccgugcucu	540
ggcugggggc cugcgggguc cucagggcaa cgguuggcuc caagagcgaa aacgcaggug	600
cccagggcug gcuggcugcu uugaagccau uagcugcggc acugggcuug gccugccgg	660
gacuugccuu guuccgagag cugaucucau ggggagcccc cggguccgcg gauagcacca	720
ggcuacugca cuggggaagu caccuaccg ccuucguugu caguuaugca gcggcacugc	780

ccgcagcagc ccuguggcac aaacucggga gccucugggu gcccggcggu caggcgcgcu	840
cuggaaaccc ugugcgucgu cuucuaggcu gccugggcuc ggagacgcgc cgccucucgc	900
uguuccuggu ccuggugguc cucuccucuc uuggggagau ggccauucca uucuuuacgg	960
gccgccucac ugacuggauu cuacaagaug gcucagccga uaccuucacu cgaaacuuaa	1020
cucucauguc cauucucacc auagccagug cagugcugga guucguggu gacgggaucu	1080
auaacaacac caugggccac gugcacagcc acuugcaggg agagguguuu ggggcugucc	1140
ugcgccagga gacggaguuu uuccaacaga accagacagg uaacaucaug ucucggguaa	1200
cagaggacac guccaccucg agugauucuc ugagugagaa ucugagcuua uuucuguggu	1260
accuggucgc aggccuauu cucuugggga ucaugcucug gggauagug ucccucacca	1320
uggucacccu gaucaccucg ccucugcuuu uccuucugcc caagaaggug ggaaauggu	1380
accaguugcu ggaagugcag gugcgggaau cucuggcaaa guccagccag guggccauug	1440
aggcucuguc ggccaugccu acaguucgaa gcuuugccaa cgaggagggc gaagcccaga	1500
aguuuaggga aaagcugcaa gaaaauaaga cacucaacca gaaggaggcu guggccuau	1560
cagucaacuc cuggaccacu aguauuucag guaugcugcu gaaaguggga auccucuaca	1620
uuggugggca gcuggugacc aguggggcug uaagcagugg gaaccuuguc acauuuguuc	1680
ucuaccagau gcaguucacc caggcugugg agguacugcu cuccaucua cccagaguac	1740
agaaggcugu gggcuccuca gagaaaauau uugaguaccu ggaccgcacc ccucgcugcc	1800
caccagugg ucuguugacu ccuuuacacu uggagggccu uguccaguuc caagaugucu	1860
ccuuugccua cccaaaccgc ccagaugucu uagugcuaca ggggcugaca uucacccuac	1920
gcccuggcga ggugacggcg cuggugggac ccaauagguc uggaagagc acagugcug	1980
cccugcugca gaucugua cagcccaccg ggggacagcu gcuguuggau gggaagcccc	2040
uucccaaua ugagcaccgc uaccgcaca ggcagguggc ugcaguggga caagaccac	2100
agguuuuugg aagaagucuu caagaaaaua uugccuauug ccugacccag aagccaaua	2160
uggaggaauu cacagcugcu gcaguaaagu cuggggccca uaguuuuau ucuggacucc	2220
cucagggcua ugacacagag guagacgagg cugggagcca gcugucaggg ggucagcgac	2280
aggcaguggc guuggcccga gcauugauc ggaaccgug uguacuauuc cuggaugaug	2340
ccaccagucg ccuggaugca aacagccagu uacaggugga gcagcuccug uacgaaagcc	2400
cugagcggu cuccgcuca gugcuucua ucaccagca ccucagccug guggagcagg	2460
cugaccacau ccucuucug gaaggaggcg cuauccggga ggggggaacc caccagcagc	2520
ucauggagaa aaaggggugc uacugggcca uggugcaggc uccugcagau gcuccagaau	2580
gaaagccuuc ucagaccugc gcacuccauc ucccuccuu uucucucuc uggugggag	2640

aaccacagcu gcagaguagg cagcugccuc caggaugagu uacuugaaa uugccuugag 2700

uguguuaccu ccuuuccaag cuccucguga uaaugcagac uuccuggagu acaaacacag 2760

gauuuguaau uccuuacugu aacggaguuu agagccaggg cugaugcuu gguguggcca 2820

gcacucugaa acugagaaa guucagaaug uacggaaaga ugaucagcua uuuucaacu 2880

aacugaaggc auaugcuggc ccauaaacac ccuguagguu cuugauuuu auaaauaaa 2940

ugguguuuug uaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 2974

<210> 40

<211> 808

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Met Ala Glu Leu Leu Ala Ser Ala Gly Ser Ala Cys Ser Trp Asp Phe

1	5	10	15
Pro Arg Ala	Pro Pro Ser Phe	Pro Pro Pro Ala Ala	Ser Arg Gly Gly
	20	25	30
Leu Gly Gly Thr	Arg Ser Phe Arg	Pro His Arg Gly	Ala Glu Ser Pro
	35	40	45
Arg Pro Gly Arg	Asp Arg Asp Gly	Val Arg Val Pro	Met Ala Ser Ser
	50	55	60
Arg Cys Pro Ala	Pro Arg Gly Cys	Arg Cys Leu Pro	Gly Ala Ser Leu
65	70	75	80

Ala Trp Leu Gly	Thr Val Leu Leu Leu	Ala Asp Trp Val	Leu Leu
	85	90	95
Arg Thr Ala Leu	Pro Arg Ile Phe Ser	Leu Leu Val Pro	Thr Ala Leu
	100	105	110
Pro Leu Leu Arg	Val Trp Ala Val Gly	Leu Ser Arg Trp	Ala Val Leu
	115	120	125
Trp Leu Gly Ala	Cys Gly Val Leu Arg	Ala Thr Val Gly	Ser Lys Ser
	130	135	140
Glu Asn Ala Gly	Ala Gln Gly Trp Leu	Ala Ala Leu Lys	Pro Leu Ala

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Ala Ala Leu Gly Leu Ala Leu Pro Gly Leu Ala Leu Phe Arg Glu Leu
165 170 175

Ile Ser Trp Gly Ala Pro Gly Ser Ala Asp Ser Thr Arg Leu Leu His
180 185 190

Trp Gly Ser His Pro Thr Ala Phe Val Val Ser Tyr Ala Ala Ala Leu
195 200 205

Pro Ala Ala Ala Leu Trp His Lys Leu Gly Ser Leu Trp Val Pro Gly
210 215 220

Gly Gln Gly Gly Ser Gly Asn Pro Val Arg Arg Leu Leu Gly Cys Leu
225 230 235 240

Gly Ser Glu Thr Arg Arg Leu Ser Leu Phe Leu Val Leu Val Val Leu
245 250 255

Ser Ser Leu Gly Glu Met Ala Ile Pro Phe Phe Thr Gly Arg Leu Thr
260 265 270

Asp Trp Ile Leu Gln Asp Gly Ser Ala Asp Thr Phe Thr Arg Asn Leu
275 280 285

Thr Leu Met Ser Ile Leu Thr Ile Ala Ser Ala Val Leu Glu Phe Val
290 295 300

Gly Asp Gly Ile Tyr Asn Asn Thr Met Gly His Val His Ser His Leu
305 310 315 320

Gln Gly Glu Val Phe Gly Ala Val Leu Arg Gln Glu Thr Glu Phe Phe
325 330 335

Gln Gln Asn Gln Thr Gly Asn Ile Met Ser Arg Val Thr Glu Asp Thr
340 345 350

Ser Thr Leu Ser Asp Ser Leu Ser Glu Asn Leu Ser Leu Phe Leu Trp
355 360 365

Tyr Leu Val Arg Gly Leu Cys Leu Leu Gly Ile Met Leu Trp Gly Ser
370 375 380

Val Ser Leu Thr Met Val Thr Leu Ile Thr Leu Pro Leu Leu Phe Leu
385 390 395 400

Leu Pro Lys Lys Val Gly Lys Trp Tyr Gln Leu Leu Glu Val Gln Val
405 410 415

Arg Glu Ser Leu Ala Lys Ser Ser Gln Val Ala Ile Glu Ala Leu Ser

420 425 430

Ala Met Pro Thr Val Arg Ser Phe Ala Asn Glu Glu Gly Glu Ala Gln

435 440 445

Lys Phe Arg Glu Lys Leu Gln Glu Ile Lys Thr Leu Asn Gln Lys Glu

450 455 460

Ala Val Ala Tyr Ala Val Asn Ser Trp Thr Thr Ser Ile Ser Gly Met

465 470 475 480

Leu Leu Lys Val Gly Ile Leu Tyr Ile Gly Gly Gln Leu Val Thr Ser

485 490 495

Gly Ala Val Ser Ser Gly Asn Leu Val Thr Phe Val Leu Tyr Gln Met

500 505 510

Gln Phe Thr Gln Ala Val Glu Val Leu Leu Ser Ile Tyr Pro Arg Val

515 520 525

Gln Lys Ala Val Gly Ser Ser Glu Lys Ile Phe Glu Tyr Leu Asp Arg

530 535 540

Thr Pro Arg Cys Pro Pro Ser Gly Leu Leu Thr Pro Leu His Leu Glu

545 550 555 560

Gly Leu Val Gln Phe Gln Asp Val Ser Phe Ala Tyr Pro Asn Arg Pro

565 570 575

Asp Val Leu Val Leu Gln Gly Leu Thr Phe Thr Leu Arg Pro Gly Glu

580 585 590

Val Thr Ala Leu Val Gly Pro Asn Gly Ser Gly Lys Ser Thr Val Ala

595 600 605

Ala Leu Leu Gln Asn Leu Tyr Gln Pro Thr Gly Gly Gln Leu Leu Leu

610 615 620

Asp Gly Lys Pro Leu Pro Gln Tyr Glu His Arg Tyr Leu His Arg Gln

625 630 635 640

Val Ala Ala Val Gly Gln Glu Pro Gln Val Phe Gly Arg Ser Leu Gln

645 650 655

Glu Asn Ile Ala Tyr Gly Leu Thr Gln Lys Pro Thr Met Glu Glu Ile

660 665 670
 Thr Ala Ala Ala Val Lys Ser Gly Ala His Ser Phe Ile Ser Gly Leu
 675 680 685
 Pro Gln Gly Tyr Asp Thr Glu Val Asp Glu Ala Gly Ser Gln Leu Ser
 690 695 700
 Gly Gly Gln Arg Gln Ala Val Ala Leu Ala Arg Ala Leu Ile Arg Lys
 705 710 715 720
 Pro Cys Val Leu Ile Leu Asp Asp Ala Thr Ser Ala Leu Asp Ala Asn

725 730 735
 Ser Gln Leu Gln Val Glu Gln Leu Leu Tyr Glu Ser Pro Glu Arg Tyr
 740 745 750
 Ser Arg Ser Val Leu Leu Ile Thr Gln His Leu Ser Leu Val Glu Gln
 755 760 765
 Ala Asp His Ile Leu Phe Leu Glu Gly Gly Ala Ile Arg Glu Gly Gly
 770 775 780
 Thr His Gln Gln Leu Met Glu Lys Lys Gly Cys Tyr Trp Ala Met Val
 785 790 795 800

Gln Ala Pro Ala Asp Ala Pro Glu

805

<210> 41

<211> 5732

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

agaauaagg ccuuggcugg ggaagcgaaa gcgaaagcug cccgagcccu gacgcccgcc	60
cuggccgagc guagcuggcg gaccagagcc gguagcgagg uugggagaga cggagcggac	120
cucagcgcu aagcagaagu ccccgagcu gcggucuccc cgccgcggcu gagccaugcg	180
gcuccugac cugagaccu ggaccuccu gcugcuggug gacgcggcu uacugugcu	240
gcuucagggc ccucugggga cuuugcuucc ucaaggcgug ccaggacuau ggcuggaggg	300
gaccugcgg cugggagggc ugugggggcu gcuaaagcua agaggcgugc ugggauuugu	360
ggggacacug cugcuccgc ucugucuggc cccccccug acugucucc uagagcccu	420
ggucgcggg gccucacug cccccagc cagagucgu ucagcccuu ggagcugcu	480

gcuggugggg uacggggcug cggggcucag cuggucacug ugggcuguuc ugagcccucc	540
uggagcccag gagaaggagc aggaccaggu gaacaacaaa gucuugaugu ggaggcugcu	600
gaagcucucc aggccggacc ugccucuccu cguugccgcc uucuuuucc uuguccuugc	660
uguuuugggu gagacauuaa ucccucacua uucuggucgu gugauugaca uccugggagg	720
ugauuuugac cccaugccu uugccagugc caucuucuc augugccucu ucuccuuugg	780
cagcucacug ucugcaggu gccgaggagg cugcuucacc uacaccaugu cucgaaucaa	840
cuugcggau cgggagcagc uuucuccuc ccugcugcg caggaccucg guuucucca	900
ggagacuaag acaggggagc ugaacucacg gcugagcugc gauaccacc ugaugaguaa	960
cuggcuuccu uaaaugcca augugcucu gcgaagccug gugaaagugg uggggcugua	1020
uggcuucaug cucagcauau cgccucgacu caccuccuu ucucugcugc acaugccuu	1080
cacaauagca gcggagaagg uguacaacac ccgccaucag gaagugcuuc gggagaucca	1140
ggaugcagug gccagggcgg ggcagguggu gcgggaagcc guuggagggc ugcagaccgu	1200
ucgcaguuuu ggggccgagg agcaugaagu cugucguau aaagaggccc uugaacaug	1260
ucggcagcug uauuggcgga gagaccugga acgcgccuug uaccugcugc uaaggagggu	1320
gcugcacuug ggggugcaga ugcugaugcu gacguguggg cugcagcaga ugcaggagg	1380
ggagcucacc cagggcagcc ugcuuuccuu uaugaucuac caggagagcg ugaggagcua	1440
ugugcagacc cugguauaca uauaugggga uaugcucagc aacgugggag cugcagagaa	1500
gguuuuccc uacauggacc gacagccaaa ucugccuua ccuggcacgc uggcccccac	1560
cacucugcag gggguuguga aaauccaaga cgucuccuu gcuaauccca aucgcccuga	1620
caggccugug cucaaggggc ugacguuuac ccuacguccu ggugagguga cggcguggu	1680
gggacccaa gggucuggga agagcacagu ggugcccccug cugcagaauc uguaccagc	1740
cacaggggga caggugcugc uggaugaaaa gcccaucua caguaaac acugcuaccu	1800
gcacagccag gugguuucag ugggcagga gccugugcug uucuccgguu cugugaggaa	1860
caacauugcu uaugggcugc agagcugcga agaugauaag gugauggcgg cugcccaggc	1920
ugcccacgca gaugacuua uccaggaaau ggagcaugga auauacacag auguagggga	1980
gaagggaagc cagcuggcug cgggacagaa acaacgucug gccauugccc gggcccuugu	2040
acgagaccg cggguccua uccuggauga ggcuacuagu gccuagaug ugcagugcga	2100
gcaggcccug caggacugga auucccgugg ggaucgaca gugcugguga ugcucacag	2160
gcugcagaca guucagcgcg cccaccagau ccugugcuc caggagggca agcugcagaa	2220
gcuugcccag cucuaggagg gacaggaccu cuauuccgc cuggugcagc agcggcugau	2280
ggacugaggc cccagggaug cugggcccuc uucucagggg cgucuccagg acccagagcu	2340

guuccugcuu ugaguuuccc uagagcugug cggccagaua gcuguuccug aguugcaggc	2400
acgauggaga uuuggacacu gugugcuuuu ggugggguag agaggugggg ugggguggggg	2460
ugggggcugu cuguguccag gaaacuuauu ucccugguga cuagagcuuu gccuggugau	2520
gaggaguauu uuuggcaua auacauauu uuuaaaauu uuuccuucu acaugaacug	2580
uauacauuca uauagaaaau uuagacaaua uaaaaaagua caaagaagaa aaguuaaagu	2640
acccauuguu ucacuuccug gagauaacca uaguugcuau uuugcugccu gucccaucag	2700
ucguuuauu guuguuugag auagaaaua accaaaaug acauaaauu ucaugagauu	2760
gccuuccuau auccuuccuu guuccuacca gugucugcua uuugaagaa gcuaggguu	2820
ggagggacag agaacaguuc ccugauuaac aguauuaaua gcgacauugg uaacagcuac	2880
cauuuauaga guuuuaaugg gaguaggagc uaugcuuagu guuuuucag uauuauuguu	2940
uuuaaucau auccccaacc cuaugagguu gguuauuauc ccuauuuuac agaugaggaa	3000
acugaagcuc aaagaggcuc aaugacuuc ccaagguggu cguaguggug gaguuggagu	3060
uugaacacag gccugacccu agaguccaca ccugaccca aucauuuaua uugcaucuug	3120
gguccauaaa ccuauuucca uauuccauc aagaaaagcu cugcugcucu uagcucuaaa	3180
uauuucagaa ucuaucucu ucucuccagu ccguuguua uagucuucac ucauagacu	3240
aagaugaucc caucaccaga gagguuucuc uaccuuuagc uucccucuuc cggccauucu	3300
ucacaaaguc auuuuucuaa auucuguguc acauacgaug auggcuuuc uggaaaaucc	3360
uucaggugcu cucaagccu gccugcagaga uccuuuucag agcacacacu guuccagccc	3420
aucugucua cccucuccug uuguauccag cuccacgaca aacuucugcc uuccccaaca	3480
ccuuugucc uuugcauug guguuuucu gcccauuuuc ugcucgacuc gcccugauu	3540
uucaaguuca agacuuaacu caggguucag gucuuccagg aggccuuacu uaugucguca	3600
gucuggggaa cucuccaug gcuucuauc cugugcgguu accucuuca cagccuuuu	3660
aaaguucua cuucccuuc ccaccuuuuu ugaccuucca cuagaccaug agcaccuggg	3720
cggaaagcca uauauuuuau uaagcuuuu aucugcuacc ugcccagagg ccuaauucau	3780
aguggagaau aaauagucua uugaauaaau gaauaaauu cuccaccauc guacuaauu	3840
uaauccucc ugcccacucc caccacugaa aaugcaacu uguacacau acugguuguu	3900
gggagggacu uaccuuggaa aguugcuuu cuaggaaaga gaaaccuua uauuccugga	3960
aacagcaggu aguuccagu gcuggcaaug aaucuccag aacugcuguu uuggauuuuu	4020
ucuugccug cagcuguugg gagcaggug cagugaggau ggggugagag ugggcaguuu	4080

cuugucgaga uuugccuuuc uuucauccug gggcugacuu gcagcuccac acccauccau 4140
cucucaaaau ucacagaggg uaaaauaggc auuuggagag aaagaacucu ggccugauuc 4200
cuuucucucc caaaauguc cuuuauucau aaaacaggaa uaauaaaucc uguaucuccc 4260
aacuacaugg aagcugcagc ccucacagaa gaagaugauc ugagaaauuc uuugauuucc 4320
ucaguacagu uauaccuag caucauaaua cuuuuagccu ggaaggcauc uuaaaaauaa 4380
ugcaacaguc aaaccuaauu uuacagagaa acugacauga aaucacgcag cuaaucauga 4440
uaaagcuggg uggaauacuu aucuugaugg gcaguacagg aagaugcagu agaccuaag 4500

auguccugaa aguuucuuau cucaggggaa acucccaggu aggcuuuug ucagggacac 4560
agaaaaaugc ucccugaaag ucaaaauuu cgggcuagac agacaaauuc cuguaagugu 4620
gguuugucug ggaaccacag augucacuaa uccugguuug cuccagagu uuuuuuguc 4680
acuccuacc cccaucacca uuugauugau cuccuuacc uguaauuucc ccuucuguc 4740
gcuuaccugc aguaucuuuc ccaccaggc augccuuuu cuuucuaag gaaaguauga 4800
auggagaggg gaaagcuugg gaaacugaua gauuuccuug gaugccaaa caccuccaua 4860
gccugucugc ccggcccuau guggaaacag cauugaguuu caaguccuu augccuccac 4920

ccagggauag ccacuuguaa uccacauggc aaugugaaa caagcaggaa augcguaau 4980
gucagaauuu uguggggaaa ggacuaggga auuaggaaa caaagaucuu ccuuguguuu 5040
uagagcuguc agcuagagga gcaccugcuu gagucugaug ccaucuaug gucccagaag 5100
aaacuggguu uugaaccuag aguuccaugg acucuuagga auuagacuac uacuacuacu 5160
aagcauucac ugugcuuac uaugugcuau ugcugugcca aguaucugaa accugucuuc 5220
uuaccuuuu uuucaagaa auucuaugug gcagguauua cuaucucaa ucuaagagug 5280
agaaaaugga guuuuagaaa cauuuacuaa cuugccuggg ucacauagcu aaggaagagg 5340

uggacuugc cagcuuugca uaaaacuccu caaaagagu gcuauacuc ccugacucca 5400
cuuaucuucc uacuauccuc uuuuuuuuu auuuuuuuu uuuuuuuuu uaagcaauu 5460
augaauuggg uuugaaauuc aaaagacaca aagaaguua cagaggaaag ccucacucuc 5520
aauccuucuc aagguuugcu aaucuccuu gcuaaggcaa uccguucuc cagcuuugug 5580
uuuaucuuc cagagaagu uacuguguau uaagcaaua uguauaucuu uauucugcu 5640
caguauuuu gcaaacagca gcugucuaag uucacuguuc ugaacuuuu uuuuuuuuu 5700
aaaaauauu ggcuauugag uauucuuuu ua 5732

<210> 42
<211> 686
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Met Arg Leu Pro Asp Leu Arg Pro Trp Thr Ser Leu Leu Leu Val Asp

1 5 10 15

Ala Ala Leu Leu Trp Leu Leu Gln Gly Pro Leu Gly Thr Leu Leu Pro

20 25 30

Gln Gly Leu Pro Gly Leu Trp Leu Glu Gly Thr Leu Arg Leu Gly Gly

35 40 45

Leu Trp Gly Leu Leu Lys Leu Arg Gly Leu Leu Gly Phe Val Gly Thr

50 55 60

Leu Leu Leu Pro Leu Cys Leu Ala Thr Pro Leu Thr Val Ser Leu Arg

65 70 75 80

Ala Leu Val Ala Gly Ala Ser Arg Ala Pro Pro Ala Arg Val Ala Ser

85 90 95

Ala Pro Trp Ser Trp Leu Leu Val Gly Tyr Gly Ala Ala Gly Leu Ser

100 105 110

Trp Ser Leu Trp Ala Val Leu Ser Pro Pro Gly Ala Gln Glu Lys Glu

115 120 125

Gln Asp Gln Val Asn Asn Lys Val Leu Met Trp Arg Leu Leu Lys Leu

130 135 140

Ser Arg Pro Asp Leu Pro Leu Leu Val Ala Ala Phe Phe Phe Leu Val

145 150 155 160

Leu Ala Val Leu Gly Glu Thr Leu Ile Pro His Tyr Ser Gly Arg Val

165 170 175

Ile Asp Ile Leu Gly Gly Asp Phe Asp Pro His Ala Phe Ala Ser Ala

180 185 190

Ile Phe Phe Met Cys Leu Phe Ser Phe Gly Ser Ser Leu Ser Ala Gly

195 200 205

Cys Arg Gly Gly Cys Phe Thr Tyr Thr Met Ser Arg Ile Asn Leu Arg

210 215 220

Ile Arg Glu Gln Leu Phe Ser Ser Leu Leu Arg Gln Asp Leu Gly Phe

225 230 235 240

Phe Gln Glu Thr Lys Thr Gly Glu Leu Asn Ser Arg Leu Ser Ser Asp
 245 250 255
 Thr Thr Leu Met Ser Asn Trp Leu Pro Leu Asn Ala Asn Val Leu Leu
 260 265 270

 Arg Ser Leu Val Lys Val Val Gly Leu Tyr Gly Phe Met Leu Ser Ile
 275 280 285
 Ser Pro Arg Leu Thr Leu Leu Ser Leu Leu His Met Pro Phe Thr Ile
 290 295 300
 Ala Ala Glu Lys Val Tyr Asn Thr Arg His Gln Glu Val Leu Arg Glu
 305 310 315 320
 Ile Gln Asp Ala Val Ala Arg Ala Gly Gln Val Val Arg Glu Ala Val
 325 330 335
 Gly Gly Leu Gln Thr Val Arg Ser Phe Gly Ala Glu Glu His Glu Val

 340 345 350
 Cys Arg Tyr Lys Glu Ala Leu Glu Gln Cys Arg Gln Leu Tyr Trp Arg
 355 360 365
 Arg Asp Leu Glu Arg Ala Leu Tyr Leu Leu Val Arg Arg Val Leu His
 370 375 380
 Leu Gly Val Gln Met Leu Met Leu Ser Cys Gly Leu Gln Gln Met Gln
 385 390 395 400
 Asp Gly Glu Leu Thr Gln Gly Ser Leu Leu Ser Phe Met Ile Tyr Gln
 405 410 415

 Glu Ser Val Gly Ser Tyr Val Gln Thr Leu Val Tyr Ile Tyr Gly Asp
 420 425 430
 Met Leu Ser Asn Val Gly Ala Ala Glu Lys Val Phe Ser Tyr Met Asp
 435 440 445
 Arg Gln Pro Asn Leu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Ala Pro Thr Thr Leu
 450 455 460
 Gln Gly Val Val Lys Phe Gln Asp Val Ser Phe Ala Tyr Pro Asn Arg
 465 470 475 480
 Pro Asp Arg Pro Val Leu Lys Gly Leu Thr Phe Thr Leu Arg Pro Gly

485	490	495
Glu Val Thr Ala Leu Val Gly Pro Asn Gly Ser Gly Lys Ser Thr Val		
500	505	510
Ala Ala Leu Leu Gln Asn Leu Tyr Gln Pro Thr Gly Gly Gln Val Leu		
515	520	525
Leu Asp Glu Lys Pro Ile Ser Gln Tyr Glu His Cys Tyr Leu His Ser		
530	535	540
Gln Val Val Ser Val Gly Gln Glu Pro Val Leu Phe Ser Gly Ser Val		
545	550	555
		560
Arg Asn Asn Ile Ala Tyr Gly Leu Gln Ser Cys Glu Asp Asp Lys Val		
565	570	575
Met Ala Ala Ala Gln Ala Ala His Ala Asp Asp Phe Ile Gln Glu Met		
580	585	590
Glu His Gly Ile Tyr Thr Asp Val Gly Glu Lys Gly Ser Gln Leu Ala		
595	600	605
Ala Gly Gln Lys Gln Arg Leu Ala Ile Ala Arg Ala Leu Val Arg Asp		
610	615	620
Pro Arg Val Leu Ile Leu Asp Glu Ala Thr Ser Ala Leu Asp Val Gln		
625	630	635
Cys Glu Gln Ala Leu Gln Asp Trp Asn Ser Arg Gly Asp Arg Thr Val		
645	650	655
Leu Val Ile Ala His Arg Leu Gln Thr Val Gln Arg Ala His Gln Ile		
660	665	670
Leu Val Leu Gln Glu Gly Lys Leu Gln Lys Leu Ala Gln Leu		
675	680	685