

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-524744

(P2021-524744A)

(43) 公表日 令和3年9月16日 (2021.9.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/68 (2018.01)	C 1 2 Q 1/68	4 B 0 6 3
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53	M

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 90 頁)

(21) 出願番号 特願2020-564841 (P2020-564841) (86) (22) 出願日 令和1年5月20日 (2019.5.20) (85) 翻訳文提出日 令和3年1月13日 (2021.1.13) (86) 国際出願番号 PCT/US2019/033052 (87) 国際公開番号 W02019/226514 (87) 国際公開日 令和1年11月28日 (2019.11.28) (31) 優先権主張番号 62/674, 285 (32) 優先日 平成30年5月21日 (2018.5.21) (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US) (31) 優先権主張番号 62/747, 853 (32) 優先日 平成30年10月19日 (2018.10.19) (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	(71) 出願人 513322707 ナノストリング テクノロジーズ, インコーポレイティド アメリカ合衆国, ワシントン 98109 , シアトル, フェアビュー アベニュー ノース 530, スイート 2000 (74) 代理人 100099759 弁理士 青木 篤 (74) 代理人 100123582 弁理士 三橋 真二 (74) 代理人 100117019 弁理士 渡辺 陽一 (74) 代理人 100141977 弁理士 中島 勝
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分子遺伝子シグネチャーとその使用方法

(57) 【要約】

本発明は、1種以上の細胞遺伝子シグネチャー及び/又は細胞遺伝子シグネチャーの組み合わせの発現レベルを、治療による処置のための癌を有する患者を選択するための選択基準として使用する方法を提供する。本発明はさらに、免疫療法などの特定の治療から利益を得る可能性のある癌患者を選択し、その患者に免疫療法を施して癌を治療する方法を提供する。

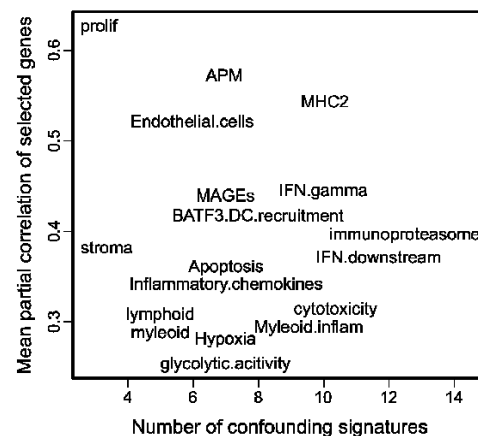


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

処置を必要とする癌患者から得られた生物学的試料中のシグネチャー (a) ~ (q) の少なくとも 1 つにおける 1 種以上の遺伝子の発現レベルを決定することを含む、上記患者の処置を選択する方法：

(a) MKI67、CEP55、KIF2C、MELK、CENPF、EXO1、ANLN、RRM2、UBE2C、CCNB1、及びCDC20；

(b) FAP、COL6A3、ADAM12、OLFML2B、PDGFRB、及びLRRC32；

(c) CXCL10、CXCR3、CX3CL1、PRF1、GZMK、GZMB、CD27、IL2RG、KLRK1、CTLA4、GZMH、CD3D、KLRB1、KLRD1、LCK、CD5、IRF4、CD8A、CD38、EOMES、GZMM、GNLY、IFITM1、IDO1、MS4A1、GZMA、CD2、CD3E、CD3G、CD40LG、CD6、CD7、CD79A、CD8B、CXCL11、CXCL13、CXCL9、HLA-DOB、IFNG、LAG3、LY9、PDCD1、TBX21、TIGIT、ZAP70、SLAMF7、CD96、PVR、STAT1、JAK1、JAK2、STAT2、IRF9、IGF2R、CD48、及びICOS；

(d) ITGAM、TLR4、IL1B、CSF1R、CSF3R、TLR2、TLR1、ITGAX、HCK、TLR8、SLC11A1、CD47、CD14、CLEC4E、CLEC7A、FCAR、FCN1、LILRA5、LILRB2、LYZ、NFA M1、P2RY13、S100A8、S100A9、SERPINA1、SIRPA、SIRPB2、TREM1、CLEC5A、CSF1、CYBB、FCGR1A、MARCO、NLRP3、FPR1、FPR3、CCL3、DAB2、OLR1、C5AR1、TREM2、MRC1、及びCEBPB；

(e) BCL6B、CDH5、CLEC14A、CXorf36、EMCN、FAM124B、KDR、MMRN2、MYCT1、PALMD、ROBO4、SHE、TEK、及びTIE1；

(f) B2M、TAP1、TAP2、TAPBP、HLA-A、HLA-B、及びHLA-C；

(g) HLA-DRB5、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、及びHLA-DOA；

(h) STAT1、CXCL9、CXCL10、及びCXCL11；

(i) GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、及びGNLY；

(j) PSMB8、PSMB9、及びPSMB10；

(k) AXIN1、BAD、BAX、BBC3、及びBCL2L1；

(l) CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、及びCCL8；

(m) BNIP3、SLC2A1、PGK1、BNIP3L、P4HA1、ADM、PDK1、ALDOC、PLOD2、P4HA2、及びMXI1；

(n) MAGEA3、MAGEA6、MAGEA1、MAGEA12、MAGEA4、MAGEB2、MAGEC2、及びMAGEC1；

(o) AKT1、HIF1A、SLC2A1、HK2、TPI1、ENO1、LDHA、PFKFB3、PFKM、GOT1、GOT2、GLUD1、及びHK1；

(p) IFI16、IFI27、IFI35、IFIH1、IFIT1、IFIT2、IFITM1、IFITM2、IRF1、APOL6、TMEM140、PARP9、TRIM21、GBP1、DTX3L、PSMB9、OAS1、OAS2、ISG15、MX1、IFI6、IFIT3、IRF9、及びSTAT2；

(q) CXCL1、CXCL3、CXCL2、CCL20、AREG、FOSL1、CSF3、PTGS2、IER3、及びIL6；

ここで、少なくとも 1 種の遺伝子シグネチャーにおける 1 種以上の遺伝子の発現レベルの変化は、処置のための患者を特定する。

10

20

30

40

50

【請求項 2】

前記シグネチャー (a) ~ (q) の少なくとも 1 つにおける少なくとも 2 種の遺伝子の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記シグネチャー (a) ~ (q) の少なくとも 1 つにおける少なくとも 3 種の遺伝子の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記シグネチャー (a) ~ (q) の少なくとも 1 つにおける各遺伝子の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 5】

前記シグネチャー (a) ~ (q) の少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、少なくとも 4 個、少なくとも 5 個、少なくとも 6 個、少なくとも 7 個、少なくとも 8 個、少なくとも 9 個、少なくとも 10 個、少なくとも 11 個、少なくとも 12 個、少なくとも 13 個、少なくとも 14 個、少なくとも 15 個、又は少なくとも 16 個における少なくとも 1 種の遺伝子の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記シグネチャー (a) ~ (q) のそれぞれにおける少なくとも 1 種の遺伝子の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記シグネチャー (a) ~ (q) のそれぞれにおける各遺伝子の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

M K I 6 7、C E P 5 5、K I F 2 C、M E L K、C E N P F、E X O 1、A N L N、R R M 2、U B E 2 C、C C N B 1、又は C D C 2 0 の 1 種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

F A P、C O L 6 A 3、A D A M 1 2、O L F M L 2 B、P D G F R B、又は L R R C 3 2 の 1 種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 10】

C X C L 1 0、C X C R 3、C X 3 C L 1、P R F 1、G Z M K、G Z M B、C D 2 7、I L 2 R G、K L R K 1、C T L A 4、G Z M H、C D 3 D、K L R B 1、K L R D 1、L C K、C D 5、I R F 4、C D 8 A、C D 3 8、E O M E S、G Z M M、G N L Y、I F I T M 1、I D O 1、M S 4 A 1、G Z M A、C D 2、C D 3 E、C D 3 G、C D 4 0 L G、C D 6、C D 7、C D 7 9 A、C D 8 B、C X C L 1 1、C X C L 1 3、C X C L 9、H L A - D O B、I F N G、L A G 3、L Y 9、P D C D 1、T B X 2 1、T I G I T、Z A P 7 0、S L A M F 7、C D 9 6、P V R、S T A T 1、J A K 1、J A K 2、S T A T 2、I R F 9、I G F 2 R、C D 4 8、又は I C O S の 1 種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 11】

I T G A M、T L R 4、I L 1 B、C S F 1 R、C S F 3 R、T L R 2、T L R 1、I T G A X、H C K、T L R 8、S L C 1 1 A 1、C D 4 7、C D 1 4、C L E C 4 E、C L E C 7 A、F C A R、F C N 1、L I L R A 5、L I L R B 2、L Y Z、N F A M 1、P 2 R Y 1 3、S 1 0 0 A 8、S 1 0 0 A 9、S E R P I N A 1、S I R P A、S I R P B 2、T R E M 1、C L E C 5 A、C S F 1、C Y B B、F C G R 1 A、M A R C O、N L R P 3、F P R 1、F P R 3、C C L 3、D A B 2、O L R 1、C 5 A R 1、T R E M 2、M R C 1、又は C E B P B の 1 種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試

50

料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

BCL6B、CDH5、CLEC14A、CXorf36、EMCN、FAM124B、KDR、MMRN2、MYCT1、PALMD、ROBO4、SHE、TEK、又はTIE1の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

B2M、TAP1、TAP2、TAPBP、HLA-A、HLA-B、又はHLA-Cの1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 1 4】

HLA-DRB5、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、又はHLA-DOAの1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

STAT1、CXCL9、CXCL10、又はCXCL11の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、又はGNLYの1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 1 7】

PSMB8、PSMB9、又はPSMB10の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

AXIN1、BAD、BAX、BBC3、又はBCL2L1の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 9】

CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、又はCCL8の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 0】

BNIP3、SLC2A1、PGK1、BNIP3L、P4HA1、ADM、PDK1、ALDOC、PLOD2、P4HA2、又はMXI1の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 2 1】

MAGEA3、MAGEA6、MAGEA1、MAGEA12、MAGEA4、MAGEB2、MAGEC2、又はMAGEC1の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 2】

AKT1、HIF1A、SLC2A1、HK2、TPI1、ENO1、LDHA、PFKFB3、PFKM、GOT1、GOT2、GLUD1、又はHK1の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 2 3】

IFI16、IFI27、IFI35、IFIH1、IFIT1、IFIT2、IFITM1、IFITM2、IRF1、APOL6、TMEM140、PARP9、TRIM21、GBP1、DTX3L、PSMB9、OAS1、OAS2、ISG15、MX1、IFI6、IFIT3、IRF9、又はSTAT2の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

CXCL1、CXCL3、CXCL2、CCL20、AREG、FOSL1、CSF3、PTGS2、IER3、又はIL6の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物

50

学的試料において決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 25】

前記患者が治療に応答する可能性が高いことを患者に通知する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 26】

特定の治療的処置を患者に推奨する工程をさらに含む、請求項 1 又は 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記患者が治療から利益を得る可能性があると判断された場合に、患者に治療を施す工程をさらに含む、請求項 1、25、又は 26 に記載の方法。

10

【請求項 28】

前記治療が免疫療法である、請求項 1、25、26、又は 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記免疫療法が、チェックポイント阻害剤、キメラ抗原受容体 T 細胞治療、腫瘍溶解性ワクチン、サイトカインアゴニスト、若しくはサイトカインアンタゴニスト、又はこれらの組み合わせを含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記免疫療法が、PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤、PD-L2 阻害剤、GITR アゴニスト、OX40 アゴニスト、TIM3 アゴニスト、LAG3 アゴニスト、KIR アゴニスト、CD28 アゴニスト、CD137 アゴニスト、CD27 アゴニスト、CD40 アゴニスト、CD70 アゴニスト、CD276 アゴニスト、ICOS アゴニスト、HVEM アゴニスト、NKG2D アゴニスト、NKG2A アゴニスト、MICA アゴニスト、2B4 アゴニスト、41BB アゴニスト、CTLA4 アンタゴニスト、PD-1 軸アンタゴニスト、TIM3 アンタゴニスト、BTLA アンタゴニスト、VISTA アンタゴニスト、LAG3 アンタゴニスト、B7H4 アンタゴニスト、CD96 アンタゴニスト、TIGIT アンタゴニスト、CD226 アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせを含む、請求項 28 に記載の方法。

20

【請求項 31】

前記サイトカインアゴニスト又はサイトカインアンタゴニストが、インターフェロン、IL-2、GM-CSF、IL-17E、IL-6、IL-1a、IL-12、TFGB2、IL-15、IL-3、IL-13、IL-2R、IL-21、IL-4R、IL-7、M-CSF、MIF、ミオスタチン、IL-10、IL-24、CEA、IL-11、IL-9、IL-15、IL-2Ra、TNF、又はこれらの組み合わせのアゴニスト若しくはアンタゴニストである、請求項 29 に記載の方法。

30

【請求項 32】

前記癌が、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、乳房浸潤癌、頸部扁平上皮癌、子宮頸部腺癌、胆管癌、結腸腺癌、リンパ系新生物びまん性大型 B 細胞リンパ腫、食道癌、多形性神経膠芽細胞腫、頭頸部扁平上皮癌、嫌色素性腎癌、腎明細胞癌、腎乳頭細胞癌、急性骨髄性白血病、脳低悪性度神経膠腫、肝細胞癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、中皮腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、膵臓腺癌、クロム親和性細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺癌、直腸腺癌、肉腫、皮膚黒色腫、胃腺癌、精巣生殖細胞腫瘍、甲状腺癌、胸腺腫、子宮癌肉腫、ぶどう膜黒色腫腫である、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 33】

前記癌が、乳癌、肺癌、リンパ腫、黒色腫、肝臓癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膀胱癌、腎臓癌、又は胃癌である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 34】

前記癌が、神経内分泌癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、小細胞肺癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、胆道癌、食道癌、肛門癌、唾液腺癌、外陰癌、又は子宮頸癌である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 35】

50

前記患者からの生物学的試料中の１種以上の遺伝子の発現が、ｍＲＮＡを測定することによって決定される、請求項１に記載の方法。

【請求項３６】

前記患者からの生物学的試料中の１種以上の遺伝子の発現が、血漿中のｍＲＮＡを測定することによって決定される、請求項１に記載の方法。

【請求項３７】

前記患者からの生物学的試料中の１種以上の遺伝子の発現が、組織中のｍＲＮＡを測定することによって決定される、請求項１に記載の方法。

【請求項３８】

前記患者からの生物学的試料中の１種以上の遺伝子の発現が、ＦＦＰＥ組織中のｍＲＮＡを測定することによって決定される、請求項１に記載の方法。

10

【請求項３９】

前記患者からの生物学的試料中の１種以上の遺伝子の発現が、タンパク質レベルを測定することによって決定される、請求項１に記載の方法。

【請求項４０】

前記患者からの生物学的試料中の１種以上の遺伝子の発現が、血漿中のタンパク質レベルを測定することによって決定される、請求項１に記載の方法。

【請求項４１】

前記患者からの生物学的試料中の１種以上の遺伝子の発現が、組織中のタンパク質レベルを測定することによって決定される、請求項１に記載の方法。

20

【請求項４２】

前記患者からの生物学的試料中の１種以上の遺伝子の発現が、ＦＦＰＥ組織中のタンパク質レベルを測定することによって決定される、請求項１に記載の方法。

【請求項４３】

前記生物学的試料が腫瘍組織である、請求項１に記載の方法。

【請求項４４】

前記生物学的試料が血液である、請求項１に記載の方法。

【請求項４５】

ＭＫＩ６７、ＣＥＰ５５、ＫＩＦ２Ｃ、ＭＥＬＫ、ＣＥＮＰＦ、ＥＸＯ１、ＡＮＬＮ、ＲＲＭ２、ＵＢＥ２Ｃ、ＣＣＮＢ１、又はＣＤＣ２０の１種以上の発現レベルが腫瘍増殖と相関している、請求項１に記載の方法。

30

【請求項４６】

ＦＡＰ、ＣＯＬ６Ａ３、ＡＤＡＭ１２、ＯＬＦＭＬ２Ｂ、ＰＤＧＦＲＢ、又はＬＲＲＣ３２の１種以上の発現レベルが、生物学的試料中の間質成分と相関している、請求項１に記載の方法。

【請求項４７】

ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＲ３、ＣＸ３ＣＬ１、ＰＲＦ１、ＧＺＭＫ、ＧＺＭＢ、ＣＤ２７、ＩＬ２ＲＧ、ＫＬＲＫ１、ＣＴＬＡ４、ＧＺＭＨ、ＣＤ３Ｄ、ＫＬＲＢ１、ＫＬＲＤ１、ＬＣＫ、ＣＤ５、ＩＲＦ４、ＣＤ８Ａ、ＣＤ３８、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＭ、ＧＮＬＹ、ＩＦＩＴＭ１、ＩＤＯ１、ＭＳ４Ａ１、ＧＺＭＡ、ＣＤ２、ＣＤ３Ｅ、ＣＤ３Ｇ、ＣＤ４０ＬＧ、ＣＤ６、ＣＤ７、ＣＤ７９Ａ、ＣＤ８Ｂ、ＣＸＣＬ１１、ＣＸＣＬ１３、ＣＸＣＬ９、ＨＬＡ－ＤＯＢ、ＩＦＮＧ、ＬＡＧ３、ＬＹ９、ＰＤＣＤ１、ＴＢＸ２１、ＴＩＧＩＴ、ＺＡＰ７０、ＳＬＡＭＦ７、ＣＤ９６、ＰＶＲ、ＳＴＡＴ１、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＳＴＡＴ２、ＩＲＦ９、ＩＧＦ２Ｒ、ＣＤ４８、又はＩＣＯＳの１種以上の発現レベルが、生物学的試料内のリンパ系の存在量及び活性と相関している、請求項１に記載の方法。

40

【請求項４８】

ＩＴＧＡＭ、ＴＬＲ４、ＩＬ１Ｂ、ＣＳＦ１Ｒ、ＣＳＦ３Ｒ、ＴＬＲ２、ＴＬＲ１、ＩＴＧＡＸ、ＨＣＫ、ＴＬＲ８、ＳＬＣ１１Ａ１、ＣＤ４７、ＣＤ１４、ＣＬＥＣ４Ｅ、ＣＬＥＣ７Ａ、ＦＣＡＲ、ＦＣＮ１、ＬＩＬＲＡ５、ＬＩＬＲＢ２、ＬＹＺ、ＮＦＡＭ１、

50

P2RY13、S100A8、S100A9、SERPINA1、SIRPA、SIRPB2、TREM1、CLEC5A、CSF1、CYBB、FCGR1A、MARCO、NLRP3、FPR1、FPR3、CCL3、DAB2、OLR1、C5AR1、TREM2、MRC1、又はCEBPBの1種以上の発現レベルが、生物学的試料中の骨髄系の存在量及び活性と相関している、請求項1に記載の方法。

【請求項49】

BCL6B、CDH5、CLEC14A、CXorf36、EMCN、FAM124B、KDR、MMRN2、MYCT1、PALMD、ROBO4、SHE、TEK、又はTIE1の1種以上の発現レベルが、生物学的試料中の内皮細胞の存在量と相関している、請求項1に記載の方法。

10

【請求項50】

B2M、TAP1、TAP2、TAPBP、HLA-A、HLA-B、又はHLA-Cの1種以上の発現レベルが、腫瘍中の抗原提示及び/又はプロセッシングと相関している、請求項1に記載の方法。

【請求項51】

HLA-DRB5、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、又はHLA-DOAの1種以上の発現レベルが、生物学的試料中のクラスII抗原提示の量と相関している、請求項1に記載の方法。

【請求項52】

STAT1、CXCL9、CXCL10、又はCXCL11の1種以上の発現レベルが、生物学的試料中のインターフェロンガンマのシグナル伝達と相関している、請求項1に記載の方法。

20

【請求項53】

GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、又はGNLYの1種以上の発現レベルが、生物学的試料中の細胞障害活性の量と相関している、請求項1に記載の方法。

【請求項54】

PSMB8、PSMB9、又はPSMB10の1種以上の発現レベルが、生物学的試料中のプロテアソーム活性と相関している、請求項1に記載の方法。

【請求項55】

AXIN1、BAD、BAX、BBC3、又はBCL2L1の1種以上の発現レベルが、生物学的試料中のアポトーシスと相関している、請求項1に記載の方法。

30

【請求項56】

CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、又はCCL8の1種以上の発現レベルが、骨髄系及びリンパ系細胞を生物学的試料に動員するシグナル伝達と相関している、請求項1に記載の方法。

【請求項57】

BNIP3、SLC2A1、PGK1、BNIP3L、P4HA1、ADM、PDK1、ALDOC、PLOD2、P4HA2、又はMXI1の1種以上の発現レベルが、生物学的試料中の低酸素と相関している、請求項1に記載の方法。

40

【請求項58】

MAGEA3、MAGEA6、MAGEA1、MAGEA12、MAGEA4、MAGEB2、MAGEC2、又はMAGEC1の1種以上の発現レベルが、生物学的試料中の黒色腫関連抗原の存在と相関している、請求項1に記載の方法。

【請求項59】

AKT1、HIF1A、SLC2A1、HK2、TPI1、ENO1、LDHA、PFKFB3、PFKM、GOT1、GOT2、GLUD1、又はHK1の1種以上の発現レベルが、生物学的試料中の解糖と相関している、請求項1に記載の方法。

【請求項60】

IFI16、IFI27、IFI35、IFIH1、IFIT1、IFIT2、IFI

50

TM1、IFITM2、IRF1、APOL6、TMEM140、PARP9、TRIM21、GBP1、DTX3L、PSMB9、OAS1、OAS2、ISG15、MX1、IFI6、IFIT3、IRF9、又はSTAT2の1種以上の発現レベルが、生物学的試料中のインターフェロンに対する応答と相関している、請求項1に記載の方法。

【請求項61】

CXCL1、CXCL3、CXCL2、CCL20、AREG、FOSL1、CSF3、PTGS2、IER3、又はIL6の1種以上の発現レベルが、生物学的試料中の骨髓由来サイトカイン及びケモカインの存在と相関している、請求項1に記載の方法。

【請求項62】

治療による処置のための癌を有する被験体から得られた生物学的試料中のシグネチャー (a) ~ (q) の少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルを決定することを含む、前記被験体を選択する方法：

(a) MKI67、CEP55、KIF2C、MELK、CENPF、EXO1、ANLN、RRM2、UBE2C、CCNB1、及びCDC20；

(b) FAP、COL6A3、ADAM12、OLFML2B、PDGFRB、及びLRRC32；

(c) CXCL10、CXCR3、CX3CL1、PRF1、GZMK、GZMB、CD27、IL2RG、KLRK1、CTLA4、GZMH、CD3D、KLRB1、KL RD1、LCK、CD5、IRF4、CD8A、CD38、EOMES、GZMM、GNLY、IFITM1、IDO1、MS4A1、GZMA、CD2、CD3E、CD3G、CD40LG、CD6、CD7、CD79A、CD8B、CXCL11、CXCL13、CXCL9、HLA-DOB、IFNG、LAG3、LY9、PDCD1、TBX21、TIGIT、ZAP70、SLAMF7、CD96、PVR、STAT1、JAK1、JAK2、STAT2、IRF9、IGF2R、CD48、及びICOS；

(d) ITGAM、TLR4、IL1B、CSF1R、CSF3R、TLR2、TLR1、ITGAX、HCK、TLR8、SLC11A1、CD47、CD14、CLEC4E、CLEC7A、FCAR、FCN1、LILRA5、LILRB2、LYZ、NFAM1、P2RY13、S100A8、S100A9、SERPINA1、SIRPA、SIRPB2、TREM1、CLEC5A、CSF1、CYBB、FCGR1A、MARCO、NLRP3、FPR1、FPR3、CCL3、DAB2、OLR1、C5AR1、TREM2、MRC1、及びCEBPB；

(e) BCL6B、CDH5、CLEC14A、CXorf36、EMCN、FAM124B、KDR、MMRN2、MYCT1、PALMD、ROBO4、SHE、TEK、及びTIE1；

(f) B2M、TAP1、TAP2、TAPBP、HLA-A、HLA-B、及びHLA-C；

(g) HLA-DRB5、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、及びHLA-DOA；

(h) STAT1、CXCL9、CXCL10、及びCXCL11；

(i) GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、及びGNLY；

(j) PSMB8、PSMB9、及びPSMB10；

(k) AXIN1、BAD、BAX、BBC3、及びBCL2L1；

(l) CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、及びCCL8；

(m) BNIP3、SLC2A1、PGK1、BNIP3L、P4HA1、ADM、PDK1、ALDOC、PLOD2、P4HA2、及びMXI1；

(n) MAGEA3、MAGEA6、MAGEA1、MAGEA12、MAGEA4、MAGEB2、MAGEC2、及びMAGEC1；

(o) AKT1、HIF1A、SLC2A1、HK2、TPI1、ENO1、LDHA、PFKFB3、PFKM、GOT1、GOT2、GLUD1、及びHK1；

(p) IFI16、IFI27、IFI35、IFIH1、IFIT1、IFIT2、

10

20

30

40

50

IFITM1、IFITM2、IRF1、APOL6、TMEM140、PARP9、TRIM21、GBP1、DTX3L、PSMB9、OAS1、OAS2、ISG15、MX1、IFI6、IFIT3、IRF9、及びSTAT2；

(q) CXCL1、CXCL3、CXCL2、CCL20、AREG、FOSL1、CSF3、PTGS2、IER3、及びIL6；

ここで、遺伝子シグネチャー(a)～(q)の少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルの変化は、治療による処置のための被験体を特定する。

【請求項63】

治療による処置に応答する可能性が高い癌を有する被験体から得られた生物学的試料中のシグネチャー(a)～(q)の少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルを決定することを含む、前記被験体を特定する方法；

(a) MKI67、CEP55、KIF2C、MELK、CENPF、EXO1、ANLN、RRM2、UBE2C、CCNB1、及びCDC20；

(b) FAP、COL6A3、ADAM12、OLFML2B、PDGFRB、及びLRRC32；

(c) CXCL10、CXCR3、CX3CL1、PRF1、GZMK、GZMB、CD27、IL2RG、KLRK1、CTLA4、GZMH、CD3D、KLRB1、KLRD1、LCK、CD5、IRF4、CD8A、CD38、EOMES、GZMM、GNLY、IFITM1、IDO1、MS4A1、GZMA、CD2、CD3E、CD3G、CD40LG、CD6、CD7、CD79A、CD8B、CXCL11、CXCL13、CXCL9、HLA-DOB、IFNG、LAG3、LY9、PDCD1、TBX21、TIGIT、ZAP70、SLAMF7、CD96、PVR、STAT1、JAK1、JAK2、STAT2、IRF9、IGF2R、CD48、及びICOS；

(d) ITGAM、TLR4、IL1B、CSF1R、CSF3R、TLR2、TLR1、ITGAX、HCK、TLR8、SLC11A1、CD47、CD14、CLEC4E、CLEC7A、FCAR、FCN1、LILRA5、LILRB2、LYZ、NFAM1、P2RY13、S100A8、S100A9、SERPINA1、SIRPA、SIRPB2、TREM1、CLEC5A、CSF1、CYBB、FCGR1A、MARCO、NLRP3、FPR1、FPR3、CCL3、DAB2、OLR1、C5AR1、TREM2、MRC1、及びCEBPB；

(e) BCL6B、CDH5、CLEC14A、CXorf36、EMCN、FAM124B、KDR、MMRN2、MYCT1、PALMD、ROBO4、SHE、TEK、及びTIE1；

(f) B2M、TAP1、TAP2、TAPBP、HLA-A、HLA-B、及びHLA-C；

(g) HLA-DRB5、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、及びHLA-DOA；

(h) STAT1、CXCL9、CXCL10、及びCXCL11；

(i) GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、及びGNLY；

(j) PSMB8、PSMB9、及びPSMB10；

(k) AXIN1、BAD、BAX、BBC3、及びBCL2L1；

(l) CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、及びCCL8；

(m) BNIP3、SLC2A1、PGK1、BNIP3L、P4HA1、ADM、PDK1、ALDOC、PLOD2、P4HA2、及びMXI1；

(n) MAGEA3、MAGEA6、MAGEA1、MAGEA12、MAGEA4、MAGEB2、MAGEC2、及びMAGEC1；

(o) AKT1、HIF1A、SLC2A1、HK2、TPI1、ENO1、LDHA、PFKFB3、PFKM、GOT1、GOT2、GLUD1、及びHK1；

(p) IFI16、IFI27、IFI35、IFIH1、IFIT1、IFIT2、IFITM1、IFITM2、IRF1、APOL6、TMEM140、PARP9、T

10

20

30

40

50

RIM21、GBP1、DTX3L、PSMB9、OAS1、OAS2、ISG15、MX1、IFI16、IFIT3、IRF9、及びSTAT2；

(q) CXCL1、CXCL3、CXCL2、CCL20、AREG、FOSL1、CSF3、PTGS2、IER3、及びIL6；

ここで、遺伝子シグネチャー(a)～(q)の少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルの変化は、治療による処置に応答する可能性が高い患者を特定する。

【請求項64】

以下を含む、被験体における癌治療の薬力学的活性をモニタリングするための方法：

(i) 治療で処置されている被験体から得られた生物学的試料中のシグネチャー(a)～(q)の少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルを測定すること；

(a) MKI67、CEP55、KIF2C、MELK、CENPF、EXO1、ANLN、RRM2、UBE2C、CCNB1、及びCDC20；

(b) FAP、COL6A3、ADAM12、OLFML2B、PDGFRB、及びLRRC32；

(c) CXCL10、CXCR3、CX3CL1、PRF1、GZMK、GZMB、CD27、IL2RG、KLRK1、CTLA4、GZMH、CD3D、KLRB1、KLRD1、LCK、CD5、IRF4、CD8A、CD38、EOMES、GZMM、GNLY、IFITM1、IDO1、MS4A1、GZMA、CD2、CD3E、CD3G、CD40LG、CD6、CD7、CD79A、CD8B、CXCL11、CXCL13、CXCL9、HLA-DOB、IFNG、LAG3、LY9、PDCD1、TBX21、TIGIT、ZAP70、SLAMF7、CD96、PVR、STAT1、JAK1、JAK2、STAT2、IRF9、IGF2R、CD48、及びICOS；

(d) ITGAM、TLR4、IL1B、CSF1R、CSF3R、TLR2、TLR1、ITGAX、HCK、TLR8、SLC11A1、CD47、CD14、CLEC4E、CLEC7A、FCAR、FCN1、LILRA5、LILRB2、LYZ、NFAM1、P2RY13、S100A8、S100A9、SERPINA1、SIRPA、SIRPB2、TREM1、CLEC5A、CSF1、CYBB、FCGR1A、MARCO、NLRP3、FPR1、FPR3、CCL3、DAB2、OLR1、C5AR1、TREM2、MRC1、及びCEBPB；

(e) BCL6B、CDH5、CLEC14A、CXorf36、EMCN、FAM124B、KDR、MMRN2、MYCT1、PALMD、ROBO4、SHE、TEK、及びTIE1；

(f) B2M、TAP1、TAP2、TAPBP、HLA-A、HLA-B、及びHLA-C；

(g) HLA-DRB5、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、及びHLA-DOA；

(h) STAT1、CXCL9、CXCL10、及びCXCL11；

(i) GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、及びGNLY；

(j) PSMB8、PSMB9、及びPSMB10；

(k) AXIN1、BAD、BAX、BBC3、及びBCL2L1；

(l) CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、及びCCL8；

(m) BNIP3、SLC2A1、PGK1、BNIP3L、P4HA1、ADM、PDK1、ALDOC、PLOD2、P4HA2、及びMXI1；

(n) MAGEA3、MAGEA6、MAGEA1、MAGEA12、MAGEA4、MAGEB2、MAGEC2、及びMAGEC1；

(o) AKT1、HIF1A、SLC2A1、HK2、TPI1、ENO1、LDHA、PFKFB3、PFKM、GOT1、GOT2、GLUD1、及びHK1；

(p) IFI16、IFI27、IFI35、IFIH1、IFIT1、IFIT2、IFITM1、IFITM2、IRF1、APOL6、TMEM140、PARP9、TRIM21、GBP1、DTX3L、PSMB9、OAS1、OAS2、ISG15、M

10

20

30

40

50

X 1、I F I 6、I F I T 3、I R F 9、及び S T A T 2；

(q) C X C L 1、C X C L 3、C X C L 2、C C L 2 0、A R E G、F O S L 1、C S F 3、P T G S 2、I E R 3、及び I L 6；そして

(i i) 被験体から得られた試料中の 1 種以上の遺伝子の発現レベルに基づいて薬力学的活性を示すものとして治療を決定すること；

ここで、被験体から得られた試料中の 1 種以上の遺伝子の発現レベルの上昇又は低下は、治療の薬力学的活性を示す。

【請求項 6 5】

前記治療が被験体に施される前に、生物学的試料が被験体から得られる、請求項 6 3 又は 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記治療が被験体に施された後、生物学的試料が被験体から得られる、請求項 6 3 又は 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記被験体に少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 つの治療を施すことをさらに含む、請求項 1、6 2、6 3、又は 6 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6 8】

前記少なくとも 1 つの治療が抗癌療法を含む、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記少なくとも 1 つの治療が免疫療法を含む、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 7 0】

免疫療法が、活性化免疫療法、抑制免疫療法、又は活性化免疫療法と抑制免疫療法の組み合わせを含む、請求項 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 1】

免疫療法が、少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 種のチェックポイント阻害剤、少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 つのキメラ抗原受容体 T 細胞療法、少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 種の腫瘍溶解性ワクチン、少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 種のサイトカインアゴニスト、少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 種のサイトカインアンタゴニスト、又はこれらの任意の組み合わせの投与を含む、請求項 6 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018 年 5 月 21 日に提出された米国仮出願第 62/674,285 号、及び 2018 年 10 月 19 日に提出された米国仮出願第 62/747,853 号の優先権及び利益を主張する。前述の特許出願のそれぞれの内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

効果的な抗腫瘍免疫と免疫回避との間のバランスは、腫瘍の微小環境における様々な免疫細胞集団の存在量、これらの免疫細胞の活性、免疫シグナル伝達に対する腫瘍細胞の受容性、及び栄養素の利用可能性と間質などの微小環境などの、多様な要因に依存する。これらのプロセスの多くは測定が面倒であり、これらの小さなサブセット以上を超えて測定できるアッセイは存在しないため、新しい免疫療法や予測バイオマーカーの開発が遅れている。

【0003】

腫瘍試料中の遺伝子発現は腫瘍及び免疫細胞の両方における活性を反映するため、それは、腫瘍 - 免疫相互作用の詳細な出力を約束する。ただし、遺伝子発現の結果は単純な解釈を許さず、遺伝子が関与する経路がわかっている場合でも、その転写産物の存在量を生

10

20

30

40

50

物学的プロセスの活性レベルに関連付ける根拠がほとんどないことがよくある。従って、遺伝子発現の結果、例えば「細胞障害性遺伝子はレスポnderでアップレギュレートされている」は、生物学についてのより有用な主張、例えば「細胞障害活性はレスポnderでより高い」を確立することはめったにない。

【0004】

遺伝子発現を生物学的解釈に関連付けるプロジェクトは、遺伝子発現を使用して免疫細胞集団の存在量を測定する文献の増加によって進められてきたが、細胞タイプの存在量が提供する腫瘍の微小環境の情報は、不完全である。

【0005】

従って、免疫腫瘍学における遺伝子発現から生物学的解釈への着実な橋渡しを構築し、その発現が特定の生物学的プロセスをモニタリングすると思われる遺伝子を同定し、これらの遺伝子を免疫腫瘍学の主要な生物学を測定するシグネチャーに組み込む必要性が、現在存在する。さらに、免疫細胞の存在以上に、これらの細胞の活動、及び腫瘍細胞と免疫系の間の多様な相互作用を測定する必要性が存在する。例えば、細胞障害性、抗原提示、インターフェロンガンマのシグナル伝達などの免疫プロセスの測定は、それらを実行できる細胞タイプを測定する以上に重要である可能性があり、細胞タイプの測定は、腫瘍と免疫の相互作用を形成する非免疫固有プロセス、例えば腫瘍細胞内の栄養の利用可能性、血管新生、抗原提示、及びJAK-STATシグナル伝達などに対して、役に立たない。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0006】

本発明は、免疫応答及び回避を駆動する様々な腫瘍及び免疫固有のプロセスのシグネチャーを提供することにより、上記の必要性に対処し、遺伝子発現が提供するウィンドウを腫瘍-免疫相互作用に拡大する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

発明の要約

1つの態様において、本開示は、処置を必要とする癌患者の処置を選択する方法であって、任意の形態の本明細書に任意の遺伝子シグネチャーで記載された、任意の遺伝子の組合せ、又は遺伝子群の任意の組み合わせ、又は遺伝子若しくは遺伝子群の組み合わせの発現レベルを決定することを含む、上記方法に関する。

30

【0008】

1つの態様において、本発明は、処置を必要とする癌患者の処置を選択する方法であって、前記癌患者から得られた生物学的試料中のシグネチャー(a)~(q)の少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルを決定することを含む、上記方法に関する：

40

(a) MKI67、CEP55、KIF2C、MELK、CENPF、EXO1、ANLN、RRM2、UBE2C、CCNB1、及びCDC20；

(b) FAP、COL6A3、ADAM12、OLFML2B、PDGFRB、及びLRRC32；

(c) CXCL10、CXCR3、CX3CL1、PRF1、GZMK、GZMB、CD27、IL2RG、KLRK1、CTLA4、GZMH、CD3D、KLRB1、KLRD1、LCK、CD5、IRF4、CD8A、CD38、EOMES、GZMM、GNLY、IFITM1、IDO1、MS4A1、GZMA、CD2、CD3E、CD3G、CD40LG、CD6、CD7、CD79A、CD8B、CXCL11、CXCL13、CXCL9、HLA-DOB、IFNG、LAG3、LY9、PDCD1、TBX21、TIGIT、ZAP70、SLAMF7、CD96、PVR、STAT1、JAK1、JAK2、STAT2、IRF9、IGF2R、CD48、及びICOS；

(d) ITGAM、TLR4、IL1B、CSF1R、CSF3R、TLR2、TLR1、ITGAX、HCK、TLR8、SLC11A1、CD47、CD14、CLEC4E、CLEC7A、FCAR、FCN1、LILRA5、LILRB2、LYZ、NFA

50

M1、P2RY13、S100A8、S100A9、SERPINA1、SIRPA、SIRPB2、TREM1、CLEC5A、CSF1、CYBB、FCGR1A、MARCO、NLRP3、FPR1、FPR3、CCL3、DAB2、OLR1、C5AR1、TREM2、MRC1、及びCEBPB；

(e) BCL6B、CDH5、CLEC14A、CXorf36、EMCN、FAM124B、KDR、MMRN2、MYCT1、PALMD、ROBO4、SHE、TEK、及びTIE1；

(f) B2M、TAP1、TAP2、TAPBP、HLA-A、HLA-B、及びHLA-C；

(g) HLA-DRB5、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、及びHLA-DOA； 10

(h) STAT1、CXCL9、CXCL10、及びCXCL11；

(i) GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、及びGNLY；

(j) PSMB8、PSMB9、及びPSMB10；

(k) AXIN1、BAD、BAX、BBC3、及びBCL2L1；

(l) CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、及びCCL8；

(m) BNIP3、SLC2A1、PGK1、BNIP3L、P4HA1、ADM、PDK1、ALDOC、PLOD2、P4HA2、及びMXI1；

(n) MAGEA3、MAGEA6、MAGEA1、MAGEA12、MAGEA4、MAGEB2、MAGEC2、及びMAGEC1； 20

(o) AKT1、HIF1A、SLC2A1、HK2、TPI1、ENO1、LDHA、PFKFB3、PFKM、GOT1、GOT2、GLUD1、及びHK1；

(p) IFI16、IFI27、IFI35、IFIH1、IFIT1、IFIT2、IFITM1、IFITM2、IRF1、APOL6、TMEM140、PARP9、TRIM21、GBP1、DTX3L、PSMB9、OAS1、OAS2、ISG15、MX1、IFI6、IFIT3、IRF9、及びSTAT2；

(q) CXCL1、CXCL3、CXCL2、CCL20、AREG、FOSL1、CSF3、PTGS2、IER3、及びIL6；

ここで、少なくとも1種の遺伝子シグネチャーにおける1種以上の遺伝子の発現レベルの変化は、処置のための患者を特定する。別の態様において、この方法は、処置を必要とする癌患者の処置を選択する方法を含み、患者から得られた生物学的試料中のシグネチャー(a)～(q)で記載された、1種以上の遺伝子、又は遺伝子の群、又は遺伝子若しくは遺伝子の群の組み合わせの発現レベルを決定することを含み、ここで、遺伝子シグネチャー(a)～(q)中の、1種以上の遺伝子、又は遺伝子の群、又は遺伝子若しくは遺伝子の群の組み合わせの発現レベルの変化は、処置のための患者を特定する。 30

【0009】

関連する態様において、本発明は、治療による処置のための癌を有する被験体を選択する方法であって、被験体から得られた生物学的試料中のシグネチャー(a)～(q)の少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルを決定することを含む、上記方法に関する： 40

(a) MKI67、CEP55、KIF2C、MELK、CENPF、EXO1、ANLN、RRM2、UBE2C、CCNB1、及びCDC20；

(b) FAP、COL6A3、ADAM12、OLFML2B、PDGFRB、及びLRRC32；

(c) CXCL10、CXCR3、CX3CL1、PRF1、GZMK、GZMB、CD27、IL2RG、KLRK1、CTLA4、GZMH、CD3D、KLRB1、KLRD1、LCK、CD5、IRF4、CD8A、CD38、EOMES、GZMM、GNLY、IFITM1、IDO1、MS4A1、GZMA、CD2、CD3E、CD3G、CD40LG、CD6、CD7、CD79A、CD8B、CXCL11、CXCL13、CXCL9、HLA-DOB、IFNG、LAG3、LY9、PDCD1、TBX21、 50

TIGIT、ZAP70、SLAMF7、CD96、PVR、STAT1、JAK1、JAK2、STAT2、IRF9、IGF2R、CD48、及びICOS；

(d) ITGAM、TLR4、IL1B、CSF1R、CSF3R、TLR2、TLR1、ITGAX、HCK、TLR8、SLC11A1、CD47、CD14、CLEC4E、CLEC7A、FCAR、FCN1、LILRA5、LILRB2、LYZ、NFAM1、P2RY13、S100A8、S100A9、SERPINA1、SIRPA、SIRPB2、TREM1、CLEC5A、CSF1、CYBB、FCGR1A、MARCO、NLRP3、FPR1、FPR3、CCL3、DAB2、OLR1、C5AR1、TREM2、MRC1、及びCEBPB；

(e) BCL6B、CDH5、CLEC14A、CXorf36、EMCN、FAM124B、KDR、MMRN2、MYCT1、PALMD、ROBO4、SHE、TEK、及びTIE1；

(f) B2M、TAP1、TAP2、TAPBP、HLA-A、HLA-B、及びHLA-C；

(g) HLA-DRB5、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、及びHLA-DOA；

(h) STAT1、CXCL9、CXCL10、及びCXCL11；

(i) GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、及びGNLY；

(j) PSMB8、PSMB9、及びPSMB10；

(k) AXIN1、BAD、BAX、BBC3、及びBCL2L1；

(l) CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、及びCCL8；

(m) BNIP3、SLC2A1、PGK1、BNIP3L、P4HA1、ADM、PDK1、ALDOC、PLOD2、P4HA2、及びMXI1；

(n) MAGEA3、MAGEA6、MAGEA1、MAGEA12、MAGEA4、MAGEB2、MAGEC2、及びMAGEC1；

(o) AKT1、HIF1A、SLC2A1、HK2、TPI1、ENO1、LDHA、PFKFB3、PFKM、GOT1、GOT2、GLUD1、及びHK1；

(p) IFI16、IFI27、IFI35、IFIH1、IFIT1、IFIT2、IFITM1、IFITM2、IRF1、APOL6、TMEM140、PARP9、TRIM21、GBP1、DTX3L、PSMB9、OAS1、OAS2、ISG15、MX1、IFI6、IFIT3、IRF9、及びSTAT2；

(q) CXCL1、CXCL3、CXCL2、CCL20、AREG、FOSL1、CSF3、PTGS2、IER3、及びIL6；

ここで、遺伝子シグネチャー(a)～(q)の少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルの変化は、治療による処置のための被験体を特定する。別の態様において、この方法は、治療による処置を必要とする癌を有する被験体を選択する方法を含み、患者から得られた生物学的試料中のシグネチャー(a)～(q)で記載された、1種以上の遺伝子、又は遺伝子の群、又は遺伝子若しくは遺伝子の群の組み合わせの発現レベルを決定することを含み、ここで、遺伝子シグネチャー(a)～(q)中の、1種以上の遺伝子、又は遺伝子の群、又は遺伝子若しくは遺伝子の群の組み合わせの発現レベルの変化は、治療による処置のための被験体を特定する。

【0010】

関連する態様において、本発明は、治療による処置に応答する可能性が高い癌を有する被験体を特定する方法であって、被験体から得られた生物学的試料中のシグネチャー(a)～(q)の少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルを決定することを含む、上記方法に関する：

(a) MKI67、CEP55、KIF2C、MELK、CENPF、EXO1、ANLN、RRM2、UBE2C、CCNB1、及びCDC20；

(b) FAP、COL6A3、ADAM12、OLFML2B、PDGFRB、及びLRRC32；

10

20

30

40

50

(c) CXCL10、CXCR3、CX3CL1、PRF1、GZMK、GZMB、CD27、IL2RG、KLRK1、CTLA4、GZMH、CD3D、KLRB1、KLRD1、LCK、CD5、IRF4、CD8A、CD38、EOMES、GZMM、GNLY、IFITM1、IDO1、MS4A1、GZMA、CD2、CD3E、CD3G、CD40LG、CD6、CD7、CD79A、CD8B、CXCL11、CXCL13、CXCL9、HLA-DOB、IFNG、LAG3、LY9、PDCD1、TBX21、TIGIT、ZAP70、SLAMF7、CD96、PVR、STAT1、JAK1、JAK2、STAT2、IRF9、IGF2R、CD48、及びICOS；

(d) ITGAM、TLR4、IL1B、CSF1R、CSF3R、TLR2、TLR1、ITGAX、HCK、TLR8、SLC11A1、CD47、CD14、CLEC4E、CLEC7A、FCAR、FCN1、LILRA5、LILRB2、LYZ、NFAM1、P2RY13、S100A8、S100A9、SERPINA1、SIRPA、SIRPB2、TREM1、CLEC5A、CSF1、CYBB、FCGR1A、MARCO、NLRP3、FPR1、FPR3、CCL3、DAB2、OLR1、C5AR1、TREM2、MRC1、及びCEBPB；

(e) BCL6B、CDH5、CLEC14A、CXorf36、EMCN、FAM124B、KDR、MMRN2、MYCT1、PALMD、ROBO4、SHE、TEK、及びTIE1；

(f) B2M、TAP1、TAP2、TAPBP、HLA-A、HLA-B、及びHLA-C；

(g) HLA-DRB5、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、及びHLA-DOA；

(h) STAT1、CXCL9、CXCL10、及びCXCL11；

(i) GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、及びGNLY；

(j) PSMB8、PSMB9、及びPSMB10；

(k) AXIN1、BAD、BAX、BBC3、及びBCL2L1；

(l) CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、及びCCL8；

(m) BNIP3、SLC2A1、PGK1、BNIP3L、P4HA1、ADM、PDK1、ALDOC、PLOD2、P4HA2、及びMXI1；

(n) MAGEA3、MAGEA6、MAGEA1、MAGEA12、MAGEA4、MAGEB2、MAGEC2、及びMAGEC1；

(o) AKT1、HIF1A、SLC2A1、HK2、TPI1、ENO1、LDHA、PFKFB3、PFKM、GOT1、GOT2、GLUD1、及びHK1；

(p) IFI16、IFI27、IFI35、IFIH1、IFIT1、IFIT2、IFITM1、IFITM2、IRF1、APOL6、TMEM140、PARP9、TRIM21、GBP1、DTX3L、PSMB9、OAS1、OAS2、ISG15、MX1、IFI6、IFIT3、IRF9、及びSTAT2；

(q) CXCL1、CXCL3、CXCL2、CCL20、AREG、FOSL1、CSF3、PTGS2、IER3、及びIL6；

ここで、遺伝子シグネチャー(a)～(q)の少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルの変化は、治療による処置に応答する可能性が高い患者を特定する。別の態様において、この方法は、治療による処置に応答する可能性が高い癌を有する被験体を特定する方法を含み、患者から得られた生物学的試料中のシグネチャー(a)～(q)で記載された、1種以上の遺伝子、又は遺伝子の群、又は遺伝子若しくは遺伝子の群の組み合わせの発現レベルを決定することを含み、ここで、遺伝子シグネチャー(a)～(q)中の、1種以上の遺伝子、又は遺伝子の群、又は遺伝子若しくは遺伝子の群の組み合わせの発現レベルの変化は、治療による処置に応答する可能性が高い患者を特定する。

【0011】

関連する態様において、本発明は、以下を含む、被験体における癌処置の薬力学的活性をモニタリングするための方法に関する：

10

20

30

40

50

(i) 治療で処置されている被験体から得られた生物学的試料中のシグネチャー (a) ~ (q) の少なくとも 1 つにおける 1 種以上の遺伝子の発現レベルを測定すること :

(a) MKI 6 7、CEP 5 5、KIF 2 C、MEL K、CENPF、EXO 1、ANLN、RRM 2、UBE 2 C、CCNB 1、及び CDC 2 0 ;

(b) FAP、COL 6 A 3、ADAM 1 2、OLFML 2 B、PDGFRB、及び LRRC 3 2 ;

(c) CXCL 1 0、CXCR 3、CX3CL 1、PRF 1、GZMK、GZMB、CD 2 7、IL 2 RG、KLRK 1、CTLA 4、GZMH、CD 3 D、KLRB 1、KL RD 1、LCK、CD 5、IRF 4、CD 8 A、CD 3 8、EOMES、GZMM、GNLY、IFITM 1、IDO 1、MS 4 A 1、GZMA、CD 2、CD 3 E、CD 3 G、CD 4 0 LG、CD 6、CD 7、CD 7 9 A、CD 8 B、CXCL 1 1、CXCL 1 3、CXCL 9、HLA - DOB、IFNG、LAG 3、LY 9、PDCD 1、TBX 2 1、TIGIT、ZAP 7 0、SLAMF 7、CD 9 6、PVR、STAT 1、JAK 1、JAK 2、STAT 2、IRF 9、IGF 2 R、CD 4 8、及び ICOS ;

(d) ITGAM、TLR 4、IL 1 B、CSF 1 R、CSF 3 R、TLR 2、TLR 1、ITGAX、HCK、TLR 8、SLC 1 1 A 1、CD 4 7、CD 1 4、CLEC 4 E、CLEC 7 A、FCAR、FCN 1、LILRA 5、LILRB 2、LYZ、NFAM 1、P2RY 1 3、S100A 8、S100A 9、SERPINA 1、SIRPA、SIRPB 2、TREM 1、CLEC 5 A、CSF 1、CYBB、FCGR 1 A、MARCO、NLRP 3、FPR 1、FPR 3、CCL 3、DAB 2、OLR 1、C5AR 1、TREM 2、MRC 1、及び CEBPB ;

(e) BCL 6 B、CDH 5、CLEC 1 4 A、CXorf 3 6、EMCN、FAM 1 2 4 B、KDR、MMRN 2、MYCT 1、PALMD、ROBO 4、SHE、TEK、及び TIE 1 ;

(f) B 2 M、TAP 1、TAP 2、TAPBP、HLA - A、HLA - B、及び HLA - C ;

(g) HLA - DRB 5、HLA - DPA 1、HLA - DPB 1、HLA - DQB 1、HLA - DRA、HLA - DRB 1、HLA - DMA、及び HLA - DOA ;

(h) STAT 1、CXCL 9、CXCL 1 0、及び CXCL 1 1 ;

(i) GZMA、GZMB、GZMH、PRF 1、及び GNLY ;

(j) PSMB 8、PSMB 9、及び PSMB 1 0 ;

(k) AXIN 1、BAD、BAX、BBC 3、及び BCL 2 L 1 ;

(l) CCL 2、CCL 3、CCL 4、CCL 7、及び CCL 8 ;

(m) BNIP 3、SLC 2 A 1、PGK 1、BNIP 3 L、P4HA 1、ADM、PDK 1、ALDOC、PLOD 2、P4HA 2、及び MXI 1 ;

(n) MAGEA 3、MAGEA 6、MAGEA 1、MAGEA 1 2、MAGEA 4、MAGEB 2、MAGEC 2、及び MAGEC 1 ;

(o) AKT 1、HIF 1 A、SLC 2 A 1、HK 2、TPI 1、ENO 1、LDHA、PFKFB 3、PFKM、GOT 1、GOT 2、GLUD 1、及び HK 1 ;

(p) IFI 1 6、IFI 2 7、IFI 3 5、IFIH 1、IFIT 1、IFIT 2、IFITM 1、IFITM 2、IRF 1、APOL 6、TMEM 1 4 0、PARP 9、TRIM 2 1、GBP 1、DTX 3 L、PSMB 9、OAS 1、OAS 2、ISG 1 5、MX 1、IFI 6、IFIT 3、IRF 9、及び STAT 2 ;

(q) CXCL 1、CXCL 3、CXCL 2、CCL 2 0、AREG、FOSL 1、CSF 3、PTGS 2、IER 3、及び IL 6 ;そして

【 0 0 1 2 】

(i i) 被験体から得られた試料中の 1 種以上の遺伝子の発現レベルに基づいて、薬学的活性を示すものとして処置を決定することであって、ここで、被験体から得られた試料中の 1 種以上の遺伝子の発現レベルの上昇又は低下は、治療の薬学的活性を示す。別の態様において、本発明は、以下を含む、被験体における癌処置の薬学的活性をモニタ

10

20

30

40

50

リングするための方法に関する：

(i) 被験体から得られた生物学的試料中のシグネチャー (a) ~ (q) の、1 種以上の遺伝子、又は遺伝子の群、又は遺伝子若しくは遺伝子の群の組み合わせの発現レベルを測定することであって、ここで、被験体は治療で処置されており、そして

(i i) 被験体から得られた試料中の 1 種以上の遺伝子、又は遺伝子の群、又は遺伝子若しくは遺伝子の群の組み合わせの発現レベルに基づいて、薬力学的活性を示すものとして処置を決定することであって、ここで、被験体から得られた試料中の 1 種以上の遺伝子、又は遺伝子の群、又は遺伝子若しくは遺伝子の群の組み合わせの発現レベルの上昇又は低下は、治療の薬力学的活性を示す。

【 0 0 1 3 】

別の関連する態様において、本発明は、治療による処置のための癌を有する患者を選択する方法を特徴とし、この方法は、患者から得られた生物学的試料中の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルを決定することを含み、細胞遺伝子シグネチャーは以下の遺伝子の 1 つ以上を含む (例えば、表 1 の遺伝子シグネチャーから選択される 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、又はそれ以上の遺伝子) 。

【 0 0 1 4 】

1 つの実施態様において、本明細書に提供される方法は、表 1 に記載の遺伝子の任意の組み合わせ又は遺伝子シグネチャーの任意の組み合わせを使用して行われる。別の実施態様において、本明細書に提供される方法は、表 1 に記載の 17 の遺伝子シグネチャーの任意の 1 つ以上の任意の組み合わせ又は並べ替え (任意の順序で) を使用して行われる。いくつかの実施態様において、本発明は、治療による処置のための癌を有する患者を選択する方法を特徴とし、この方法は、患者から得られた生物学的試料中の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルを決定することを含み、細胞遺伝子シグネチャーは、本明細書の表 1 に記載された少なくとも 1 つのシグネチャーにおける 1 種以上の遺伝子を含み、ここで、中央値レベルに対する、細胞遺伝子シグネチャーにおける 1 種以上の遺伝子の発現レベルの変化は、治療による処置のための患者を特定する。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施態様において、本発明は、免疫療法による処置のための癌を有する患者を選択する方法を特徴とし、この方法は、患者から得られた生物学的試料中の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルを決定することを含み、細胞遺伝子シグネチャーは、本明細書の表 1 に記載された少なくとも 1 つのシグネチャー中の 1 種以上の遺伝子を含み、ここで、中央値レベルに対する細胞遺伝子シグネチャー中の 1 種以上の遺伝子の発現レベルの変化は、免疫療法による処置のための患者を特定する。

【 0 0 1 6 】

1 つの実施態様において、本発明の方法は、患者が治療に応答する可能性が高いことを患者に通知する工程をさらに含む。別の実施態様において、この方法は、特定の治療について患者に推奨を提供する工程をさらに含む。いくつかの実施態様において、この方法は、患者が治療から利益を得る可能性があると判断された場合に、標的治療を患者に施す工程をさらに含む。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施態様において、本方法は、免疫療法に応答する可能性が高いことを患者に通知する工程をさらに含む。他の実施態様において、この方法は、特定の免疫療法について患者に推奨を提供する工程をさらに含む。いくつかの実施態様において、この方法は、患者が免疫療法から利益を得る可能性があると判断された場合に、患者に免疫療法を施す工程をさらに含む。他の実施態様において、免疫療法は、活性化免疫療法又は抑制免疫療法である。

【 0 0 1 8 】

1 つの実施態様において、表 1 に記載された 1 種以上の遺伝子の発現レベルの上昇は、患者が活性化免疫療法から利益を得る可能性が高いことを示す。いくつかの実施態様にお

10

20

30

40

50

いて、活性化免疫療法は、表 1 に記載された 1 種以上の遺伝子シグネチャーからの少なくとも 1 種以上の遺伝子のアゴニストを含む。いくつかの実施態様において、患者が抑制免疫療法から利益を得る可能性が高い場合、抑制免疫療法は、表 1 に列挙された少なくとも 1 種以上の遺伝子シグネチャーからの少なくとも 1 種以上の遺伝子のアンタゴニストを含む。1 つの実施態様において、活性化免疫療法又は抑制免疫療法は、表 1 の遺伝子シグネチャーの、増殖、リンパ系、細胞障害性、骨髄系、骨髄性炎症、インターフェロンガンマ、インターフェロン下流、MHC 2、又はこれらの組み合わせから選択される少なくとも 1 つ以上の遺伝子のアゴニスト又はアンタゴニストを含む。

【0019】

1 つの実施態様において、表 1 に記載された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、癌又は状態又は疾患などの本明細書に記載された生物学的プロセスに関連している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくともリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍又は腫瘍微小環境におけるリンパ系細胞の存在と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくとも骨髄系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍又は腫瘍微小環境における骨髄系細胞の存在と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくとも細胞増殖遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、細胞増殖と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくともリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍微小環境における B 細胞の存在と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくともリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍微小環境におけるナチュラルキラー細胞の存在と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくともリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍微小環境における同時刺激リガンドの存在と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくともリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍微小環境における同時刺激受容体の存在と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくともリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍微小環境における T 細胞の存在と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくとも骨髄系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍微小環境におけるマクロファージ細胞の存在と相関している。

【0020】

いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくとも骨髄系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍微小環境における M2 マクロファージ細胞の存在と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくとも骨髄系細胞遺伝子シグネチャー、骨髄系炎症遺伝子シグネチャー、又は炎症性ケモカイン遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍微小環境における炎症性細胞の存在と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくとも骨髄系細胞遺伝子シグネチャー又はリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍微小環境における T 細胞免疫遮断薬の存在と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくとも骨髄系細胞遺伝子シグネチャー又はリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍微小環境における抗原提示細胞 (APC) 免疫遮断薬の存在と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくともインターフェロンガンマ遺伝子シグネチャー又はリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、T 細胞走化性と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくとも抗原プロセッシング機構 (APM) 細胞又は免疫プロテオソーム遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍微小環境における抗原プロセッシングの存在と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載

10

20

30

40

50

された少なくとも細胞障害性細胞遺伝子シグネチャーに列挙された１種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍微小環境における細胞溶解活性及び／又は細胞溶解細胞の存在と相関している。いくつかの実施態様において、表１に記載された少なくとも間質細胞遺伝子シグネチャーに列挙された１種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍微小環境における活性線維芽細胞の存在と相関している。いくつかの実施態様において、表１に記載された少なくともＭＡＧＥ遺伝子シグネチャーに列挙された１種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍表面上のＭＡＧＥクラス抗原の存在と相関している。いくつかの実施態様において、少なくともインターフェロンガンマ遺伝子シグネチャーに列挙された１種以上の遺伝子の発現レベルは、Ｔ細胞走化性と相関している。

【００２１】

いくつかの実施態様において、表１に記載された少なくともアポトーシス遺伝子シグネチャーに列挙された１種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍又は腫瘍微小環境においてアポトーシスを受けている細胞の存在と相関している。いくつかの実施態様において、表１に記載された少なくとも低酸素遺伝子シグネチャーに列挙された１種以上の遺伝子の発現レベルは、血管新生を開始し細胞代謝を調節して低酸素を克服する細胞の存在量と相関している。いくつかの実施態様において、表１に記載された解糖活性遺伝子シグネチャーに列挙された１種以上の遺伝子の発現レベルは、腫瘍における解糖の量と相関している。いくつかの実施態様において、表１に記載された少なくともインターフェロン下流遺伝子シグネチャーに列挙された１種以上の遺伝子の発現レベルは、インターフェロンへの曝露によって誘導される腫瘍のシグナル伝達経路活性の量と相関している。

【００２２】

上記方法のいずれかの他の実施態様において、表１に記載された遺伝子シグネチャーに列挙された１種以上の遺伝子の発現レベルが決定される。

【００２３】

上記方法のいずれかのいくつかの実施態様において、この方法は、表１に記載された少なくとも１種の遺伝子シグネチャーに列挙された１種以上の遺伝子の発現レベルと中央値レベルとの比率を決定することをさらに含む。

【００２４】

上記方法のいずれかのいくつかの実施態様において、この方法は、患者に応答について投与前の予後を提供するために、標的治療を施す前に行われる。上記方法のいずれかのいくつかの実施態様において、この方法は、患者に応答について投与前の予後を提供するために、治療を施す前に行われる。

【００２５】

上記方法のいずれかのいくつかの実施態様において、癌は、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、乳房浸潤癌、頸部扁平上皮癌、子宮頸部腺癌、胆管癌、結腸腺癌、リンパ系新生物びまん性大型Ｂ細胞リンパ腫、食道癌、多形性神経膠芽細胞腫、頭頸部扁平上皮癌、嫌色素性腎癌、腎明細胞癌、腎乳頭細胞癌、急性骨髄性白血病、脳低悪性度神経膠腫、肝細胞癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、中皮腫、卵巢漿液性嚢胞腺癌、膵臓腺癌、クロム親和性細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺癌、直腸腺癌、肉腫、皮膚黒色腫、胃腺癌、精巢生殖細胞腫瘍、甲状腺癌、胸腺腫、子宮癌肉腫、ぶどう膜黒色腫、乳癌、肺癌、リンパ腫、黒色腫、肝臓癌、結腸直腸癌、卵巢癌、膀胱癌、腎癌、又は胃癌、神経内分泌癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、胆道癌、食道癌、肛門癌、唾液腺癌、外陰癌、又は子宮頸癌である。

【００２６】

上記方法のいずれかのいくつかの実施態様において、患者から得られた生物学的試料中の細胞遺伝子シグネチャーの発現は、ｍＲＮＡを測定することによって検出される。

【００２７】

上記方法のいずれかのいくつかの実施態様において、患者から得られた生物学的試料中の細胞遺伝子シグネチャーの発現は、タンパク質レベルを測定することによって検出される。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 8 】

本開示の方法は、被験体に少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1つの処置を施すことをさらに含むことができる。少なくとも1つの処置は抗癌療法を含み得る。少なくとも1つの処置は免疫療法を含み得る。免疫療法は、活性化免疫療法、免疫抑制療法、又は活性化免疫療法と抑制免疫療法の組み合わせを含むことができる。免疫療法は、少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1種のチェックポイント阻害剤、少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1種のキメラ抗原受容体T細胞療法、少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1種の腫瘍溶解性ワクチン、少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1種のサイトカインアゴニスト、少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1種のサイトカインアンタゴニスト、又はこれらの任意の組み合わせを含むことができる。

10

【 0 0 2 9 】

上記の態様のいずれも、他の任意の態様と組み合わせることができる。

【 0 0 3 0 】

特に他に定義しない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書において、文脈で特に他に明記しない限り、単数形には複数形も含まれる。例として「a」、「an」、及び「the」という用語は、単数形又は複数形であると理解され、「又は」という用語は、包括的であると理解される。例として「要素」は、1つ以上の要素を意味する。本明細書全体を通して、「含む (comprising)」という単語、又は「含む (comprises)」若しくは「含む (comprising)」などの変形は、記載された要素、整数、若しくは工程、又は要素、整数、若しくは工程の群を含むことを意味すると理解されるが、他の要素、整数、若しくは工程、又は要素の群、整数、若しくは工程の群を除外しない。約とは、記載された値の10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、又は0.01%以内であると理解することができる。文脈から特に明確でない限り、本明細書に提供されるすべての数値は「約」という用語によって修飾される。

20

【 0 0 3 1 】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明、例、及び図から明らかになるであろう。しかしながら、本発明の詳細な説明から、当業者には本発明の精神及び範囲内の様々な変更及び修正が当業者に明らかになるため、本明細書の詳細な説明及び具体例は、本発明の実施態様を示すが、例示としてのみ与えられることを理解されたい

30

【 0 0 3 2 】

上記の態様及び実施態様のいずれも、本明細書の要約及び/又は詳細な説明の欄に開示されているように、他の任意の態様又は実施態様と組み合わせることができる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 3 】

【 図 1 】 図 1 は、各シグネチャーの遺伝子セットにおける同時発現の強さを示す。

【 0 0 3 4 】

【 図 2 】 図 2 は、8 個のレスポンドーと3 4 個のノンレスポンドーを用いた免疫療法データセットにおける、単一遺伝子と我々のシグネチャーを使用した予測子トレーニングの有効性を示す。

40

【 0 0 3 5 】

【 図 3 】 図 3 は、免疫シグネチャーと抗PD 1 免疫療法への応答との間の関連を示す。四角は、レスポンドーとノンレスポンドーの間の平均 $\log_2$ 倍の変化を示す。バーは9 5 % 信頼区間を示す。

【 0 0 3 6 】

【 図 4 】 図 4 は、シグネチャーのペアからの応答を予測するモデルの結果を示す。色は $-\log_{10}$ の p 値を示す。p 値が0 . 0 5 を超えるシグネチャーペアは白である。

【 発明を実施するための形態 】

50

【 0 0 3 7 】

(発明の詳細な説明)

多くの場合、生物学的に妥当な遺伝子のコレクションを単に平均化する遺伝子シグネチャーは、意図された生物学的プロセスをうまく測定するであろう。ただし、多くの生物学的プロセスは、mRNAの存在量の調節ではなく、タンパク質の存在量、結合、又は位置を調節することによって支配されているため、遺伝子発現でこれらのプロセスを測定しようとする誤解を招く結果が生じる。従って、生物学的知識だけでは遺伝子シグネチャーには不適切な基礎となる。本発明は、免疫腫瘍学における遺伝子発現から生物学的解釈への架け橋を提供し、その発現が特定の生物学的プロセスをモニタリングする遺伝子を同定し、これらの遺伝子を、免疫腫瘍学の主要な生物学を測定するシグネチャーに組み込むものである。

10

【 0 0 3 8 】

従って本発明は、1種以上の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルを決定し、この発現レベルを1種以上の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルの中央値と比較することにより、免疫療法による処置のための癌（例えば、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、肝臓癌、黒色腫、肺癌（例えば非小細胞肺癌）、卵巣癌、又は腎細胞癌）を有する患者を選択するための方法を提供する。中央値レベルと比較した1種以上の細胞遺伝子シグネチャーの発現の上昇（すなわち、癌タイプの中央値レベルと比較して1種以上の細胞遺伝子シグネチャーのより高い発現）の検出は、免疫療法による処置のための患者を特定する。本発明はまた、癌（例えば、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、肝臓癌、黒色腫、肺癌（例えば非小細胞肺癌）、卵巣癌、又は腎細胞癌）を有し、本明細書に記載の治療から利益を得る可能性のある患者を処置するための方法も提供する。本明細書に記載の治療の例は、患者における1種以上の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルを決定することにより、活性化免疫療法又は抑制免疫療法を単独で、又は化学療法レジメン及び/又は他の抗癌療法レジメンと組み合わせて施すことであり得る。

20

【 0 0 3 9 】

定義

【 0 0 4 0 】

特に他に定義しない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, N.Y. 1994), 及び March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 4th ed., John Wiley & Sons (New York, N.Y. 1992)は、当業者に、本出願で使用される多くの用語の一般的な指針を提供する。

30

【 0 0 4 1 】

本明細書を解釈する目的で、以下の定義が適用され、該当する場合はいつでも、単数形で使用される用語は複数形も含み、逆もまた同様である。以下に記載されている定義が、参照により本書に組み込まれている文書と矛盾する場合は、以下に記載されている定義が優先するものとする。

【 0 0 4 2 】

「アンタゴニスト」という用語は、最も広い意味で使用され、本明細書に開示される天然のポリペプチド（例えば、CTLA-4、PD-1、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226などの免疫細胞受容体又はリガンド）の正常な生物活性を、天然のポリペプチドをコードする核酸の転写又は翻訳を低下させることによって、又は天然のポリペプチド活性を阻害又は遮断することによって、あるいはその両方によって、部分的に又は完全に遮断、阻害、妨害、又は中和する任意の分子を含む。場合によっては、アンタゴニストが、天然のポリペプチドの別の活性に影響を与えることなく、その天然のポリペプチドのある活性に拮抗し得ることは、当業者によって理解されるであろう。また場合によっては、アンタゴニストは、それが結合、相互作用、又は関係する天然のポリペプチドに応じて、活性化免疫療法又は抑制免疫療

40

50

法と見なされる治療薬であり得ることも、当業者によって理解されるであろう。アンタゴニストの例には、特に限定されるものではないが、アンチセンスポリペプチド、干渉RNA、触媒性RNA、RNA-DNAキメラ、天然のポリペプチド特異的アプタマー、抗体、抗体の抗原結合断片、天然のポリペプチド結合小分子、天然のポリペプチド結合ペプチド、及び天然のポリペプチドに特異的に結合する他のペプチド（特に限定されるものではないが、任意選択的に1つ以上の追加ドメインに融合された1種以上の天然のポリペプチドリガンドの天然のポリペプチド結合断片を含む）を含み、その結果、アンタゴニストと天然のポリペプチドとの相互作用は、天然のポリペプチドの活性又は発現の低下又は停止をもたらす。

【0043】

同様に、「アゴニスト」という用語は、最も広い意味で使用され、本明細書に開示される天然のポリペプチド（例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせなどの免疫細胞受容体又はリガンド）の正常な生物活性を、天然のポリペプチドをコードする核酸の転写又は翻訳を上昇させることによって、及び/又は天然のポリペプチドの発現又は活性を阻害する分子の活性を阻害又は遮断することによって、及び/又は正常な天然のポリペプチド活性を増強する（特に限定されるものではないが、天然のポリペプチドの安定性を増強すること、又は1種以上の標的リガンドへの天然のポリペプチドの結合を増強することを含む）ことによって、模倣、促進、刺激、又は増強する任意の分子を含む。場合によっては、アゴニストは、天然のポリペプチドの別の活性に影響を与えることなく、天然のポリペプチドのある活性にアゴニスト作用し得ることは当業者によって理解されるであろう。場合によっては、アゴニストは、それが結合、相互作用、又は関連する天然のポリペプチドに応じて、活性化免疫療法又は抑制免疫療法と見なされる治療薬であり得ることも当業者によって理解されるであろう。アゴニストは、抗体、抗原結合断片、アプタマー、干渉RNA、小分子、ペプチド、アンチセンス分子、及び別の結合ポリペプチドから選択することができる。別の例では、アゴニストは、天然のポリペプチド阻害分子の転写及び/又は翻訳を妨害するアプタマー、干渉RNA、又はアンチセンス分子から選択されるポリヌクレオチドであり得る。

【0044】

ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストを同定するための方法は、ポリペプチドを候補アゴニスト又はアンタゴニスト分子と接触させ、ポリペプチドに通常関連する1つ以上の生物活性の検出可能な変化を測定することを含み得る。

【0045】

「活性化免疫療法」という用語は、例えばT細胞応答を含む免疫応答を誘導、増強、又は促進する治療薬の使用を指す。「抑制免疫療法」という用語は、例えばT細胞応答を含む免疫応答を妨害、抑制、又は阻害する治療薬の使用を指す。

【0046】

「ヒトエフェクター細胞」は、1つ以上のFcRを発現し、エフェクター機能を実行する白血球を指す。特定の実施態様において、細胞は、少なくともFcγRIIIを発現し、ADCCエフェクター機能を実行する。ADCCを媒介するヒト白血球の例には、末梢血単核細胞(PBMC)、ナチュラルキラー(NK)細胞、単球、細胞傷害性T細胞、及び好中球が含まれる。エフェクター細胞は、天然の供給源、例えば血液から単離することができる。

【0047】

「制御性T細胞(T_{reg})」は、自己反応性免疫応答の阻害において役割を果たすヘルパーT細胞のサブセットを指し、しばしば腫瘍組織などの慢性炎症の部位に見出される。特定の実施態様において、 T_{reg} は、CD25、CLTA4、GITR、及びニューロピリン-1の高い細胞表面発現によって表現型で定義され、転写因子FOX P3の制御下にある。他の実施態様において、 T_{reg} は、接触依存性メカニズム及びサイトカイン産生を

10

20

30

40

50

介して、活性化された T 細胞に対してその抑制機能を実行する。いくつかの実施態様において、 T_{reg} はまた、樹状細胞 (DC) 上のリガンドとの直接相互作用、例えばインドールアミン 2, 3 - ジオキシゲナーゼ (IDO) の誘導を誘発する DC 上の B7 分子との CTLA4 相互作用によって、免疫応答を調節する。

【0048】

本明細書における「抗体」という用語は、最も広い意味で使用され、特に限定されるものではないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体 (例えば二重特異性抗体)、及び所望の抗原結合活性を示す限り抗体断片を含む、様々な抗体構造を包含する。標的に結合する抗体は、十分な親和性で標的に結合することができる抗体を指し、従って、抗体は、標的を標的化する際の診断薬及び/又は治療薬として有用である。1 つの実施態様において、関連のない非標的タンパク質への抗標的抗体の結合の程度は、例えば放射免疫定量法 (RIA) 又はピアコアアッセイによって測定される場合、標的への抗体の結合の約 10 % 未満である。特定の実施態様において、標的に結合する抗体の解離定数 (K_d) は、 $< 1 \mu M$ 、 $< 100 nM$ 、 $< 10 nM$ 、 $< 1 nM$ 、 $< 0.1 nM$ 、 $< 0.01 nM$ 、又は $< 0.001 nM$ (例えば、 $10^8 M$ 以下、例えば $10^8 M \sim 10^{13} M$ 、例えば $10^9 M \sim 10^{13} M$) である。特定の実施態様において、抗標的抗体は、異なる種間で保存されている標的のエピトープに結合する。

10

【0049】

「遮断抗体」又は「アンタゴニスト抗体」は、それが結合する抗原の正常な生物活性を、部分的に又は完全に遮断、阻害、妨害、又は中和するものである。例えば、アンタゴニスト抗体は、免疫細胞受容体 (例えば T 細胞受容体) を介するシグナル伝達を遮断して、機能不全状態から抗原刺激への、T 細胞による機能的応答 (例えば、増殖、サイトカイン産生、標的細胞死滅) を回復させ得る。

20

【0050】

「アゴニスト抗体」又は「活性化抗体」は、それが結合する抗原の正常な生物活性を模倣、促進、刺激、又は増強するものである。アゴニスト抗体はまた、それが結合する抗原によるシグナル伝達を増強又は開始することができる。いくつかの実施態様において、アゴニスト抗体は、天然のリガンドの存在なしに、シグナル伝達を引き起こすか又は活性化する。例えばアゴニスト抗体は、メモリー T 細胞増殖を増加させ、メモリー T 細胞によるサイトカイン産生を増加させ、及び/又はエフェクター T 細胞増殖及び/又はサイトカイン産生などのエフェクター T 細胞機能の調節性 T 細胞抑制を阻害し得る。

30

【0051】

「抗体断片」は、未変性抗体が結合する抗原に結合する未変性抗体の一部を含む、未変性抗体以外の分子を指す。抗体断片の例には、特に限定されるものではないが、 F_v 、 F_{ab} 、 F_{ab}' 、 $F_{ab}' - SH$ 、 $F(ab')_2$ ；ダイアボディ；線状抗体；一本鎖抗体分子 (例えば scF_v)；抗体断片から形成された多重特異性抗体が含まれる。

【0052】

「利益」という用語は、最も広い意味で使用され、任意の望ましい効果を指し、具体的には、本明細書で定義されるような臨床的利益を含む。臨床的利益は、ある程度まで、疾患進行のさまざまなエンドポイント (例えば疾患進行のある程度までの、遅延及び完全な停止を含む、抑制)；疾患発症及び/又は症状の数の減少；病変サイズの縮小；隣接する末梢臓器及び/又は組織への疾患細胞浸潤の抑制 (すなわち、減少、減速、又は完全な停止)；疾患の蔓延の抑制 (すなわち、減少、減速、又は完全な停止)；自己免疫反応の減少、これは、疾患病変の退行又は切除をもたらす可能性があるが必ずしもその必要はない；障害に関連する 1 つ以上の症状のある程度の軽減；処置後の無症状期間の長さ、例えば無増悪生存期間の延長；生存期間全体の延長；より高い応答率；及び/又は処置後の特定の時点での死亡率の低下、を評価することによって測定することができる。

40

【0053】

本明細書で使用される「結合する」、「に特異的に結合する」、又は「に特異的」という用語は、標的と抗体との結合などの測定可能かつ再現可能な相互作用を指し、これは、

50

生体分子を含む分子の不均一な集団の存在下での標的の存在を決定する。例えば、標的（エピトープであり得る）に特異的に結合する抗体は、他の標的に結合するよりも高い親和性で、結合力で、より容易に、及び／又はより長い持続時間、この標的に結合する抗体である。1つの実施態様において、無関係の標的への抗体の結合の程度は、例えば放射免疫定量法（RIA）によって測定した場合、標的への抗体の結合の約10%未満である。特定の実施態様において、標的に特異的に結合する抗体は、 $< 1 \mu\text{M}$ 、 $< 100 \text{ nM}$ 、 $< 10 \text{ nM}$ 、 $< 1 \text{ nM}$ 、又は $< 0.1 \text{ nM}$ の解離定数（ K_d ）を有する。特定の実施態様において、抗体は、異なる種からのタンパク質間で保存されているタンパク質上のエピトープに特異的に結合する。別の実施態様において、特異的結合は、排他的結合を含むことができるが、これは必須ではない。

10

【0054】

本明細書で使用される「生物学的試料」又は「試料」という用語は、特に限定されるものではないが、血液、血清、血漿、喀痰、生検組織、腫瘍組織、及び鼻試料（鼻スワブ又は鼻ポリープを含む）を含む。1つの実施態様において生物学的試料は、本明細書に記載の治療又は治療薬が被験体に施される前に被験体から得られる。別の実施態様において生物学的試料は、本明細書に記載の治療又は治療薬が被験体に投与された後に被験体から得られる。1つの具体的な実施態様において、生物学的試料は腫瘍組織である。別の具体的な実施態様において、生物学的試料は血液である。他の実施態様において、試料は、血漿、脳脊髄液（CSF）、唾液、又は任意の体液である。

20

【0055】

「癌」及び「癌性」という用語は、典型的には無秩序な細胞増殖を特徴とする哺乳動物の生理的状态を指すか又は説明する。この定義には、良性及び悪性の癌が含まれる。癌の例には、特に限定されるものではないが、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病が含まれる。そのような癌のより具体的な例には、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、乳房浸潤癌、頸部扁平上皮癌、子宮頸部腺癌、胆管癌、結腸腺癌、リンパ系新生物びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、食道癌、多形性神経膠芽細胞腫、頭頸部扁平上皮癌、嫌色素性腎癌、腎明細胞癌、腎乳頭細胞癌、急性骨髄性白血病、脳低悪性度神経膠腫、肝細胞癌、肺癌、肺扁平上皮癌、中皮腫、卵巢漿液性嚢胞腺癌、膵臓腺癌、クロム親和性細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺癌、直腸腺癌、肉腫、皮膚黒色腫、胃腺癌、精巢生殖細胞腫瘍、甲状腺癌、胸腺腫、子宮癌肉腫、ぶどう膜黒色腫が含まれる、他の例には、乳癌、肺癌、リンパ腫、黒色腫、肝臓癌、結腸直腸癌、卵巢癌、膀胱癌、腎癌、又は胃癌が含まれる。癌のさらなる例には、神経内分泌癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、胆道癌、食道癌、肛門癌、唾液腺癌、外陰癌、又は子宮頸癌が含まれる。

30

【0056】

「進行した」癌は、局所浸潤又は転移のいずれかによって、起源の部位又は臓器の外側に広がった癌である。

【0057】

「難治性」癌は、化学療法剤などの抗腫瘍剤が癌患者に投与されているにもかかわらず進行する癌である。難治性の癌の例は白金難治性のものである。

40

【0058】

「再発性」癌は、初期治療への応答後、初期部位又は遠隔部位のいずれかで再成長した癌である。

【0059】

「白金抵抗性」癌とは、患者が白金ベースの化学療法を受けている間に進行した患者の癌、又は白金ベースの化学療法の終了後、例えば12ヶ月以内（例えば6ヶ月以内）に進行した患者の癌を意味する。そのような癌は「白金抵抗性」を持っているか又は示していると言える。

【0060】

「化学療法抵抗性」癌とは、患者が化学療法レジメンを受けている間に進行した患者の癌、又は、例えば、化学療法レジメンの終了後、12ヶ月以内（例えば6ヶ月以内）に進

50

行した患者の癌を意味する。そのような癌は「化学療法抵抗性」を持っているか又は示していると言える。

【 0 0 6 1 】

「腫瘍」という用語は、悪性であっても又は良性であっても、すべての新生物性細胞の成長及び増殖、並びにすべての前癌性及び癌性の細胞及び組織を指す。「癌」、「癌性」、「細胞増殖性障害」、「増殖性障害」、及び「腫瘍」という用語は、本明細書で言及されるように相互に排他的ではない。

【 0 0 6 2 】

本明細書で使用される「転移」は、その原発部位から体内の他の場所への癌の広がりを意味する。癌細胞は原発腫瘍から離れ、リンパ管や血管に浸透し、血流を循環し、体の他の場所の正常組織中の離れた病巣で成長（転移）することができる。転移は局所的又は遠隔的であり得る。転移は、腫瘍細胞が原発腫瘍から分裂し、血流を通過して移動し、離れた部位で停止することを条件とする一連のプロセスである。新しい場所では、細胞が血液供給を確立し、成長して生命を脅かす塊を形成することができる。腫瘍細胞内の刺激性及び阻害性分子経路の両方がこの挙動を調節し、遠隔部位の腫瘍細胞と宿主細胞との間の相互作用も重要である。「キメラ」抗体という用語は、重鎖及び／又は軽鎖の一部が特定の供給源又は種に由来し、一方、重鎖及び／又は軽鎖の残りが異なる供給源又は種に由来する抗体を指す。

【 0 0 6 3 】

抗体の「クラス」は、その重鎖が保有する定常ドメイン又は定常領域のタイプを指す。抗体には5つの主要なクラス（I g A、I g D、I g E、I g G、及びI g M）があり、これらのいくつかはさらにサブクラス（アイソタイプ）（例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1、及びI g A 2）に分類できる。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ α 、 δ 、 ϵ 、 γ 、及び μ と呼ばれる。

【 0 0 6 4 】

「化学療法剤」は、癌の処置に有用な化合物を含む。化学療法剤の例には以下が挙げられる：エルロチニブ（TARCEVA（登録商標）、Genentech/OSI Pharm.）、ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標）、Millennium Pharm.）、ジスルフィラム、没食子酸エピガロカテキン、サリノスポラミドA、カルフィルゾミブ、17-AAG（ゲルダナマイシン）、ラジシコール、乳酸デヒドロゲナーゼA（LDH-A）、フルベストラント（FASLODEX（登録商標）、AstraZeneca）、スニチブ（SUTENT（登録商標）、Pfizer/Sugen）、レトロゾール（FEMARA（登録商標）、Novartis）、メシル酸イマチニブ（GLEEVEC（登録商標）、Novartis）、フィナスネート（VATALANIB（登録商標）、Novartis）、オキサリプラチン（ELOXATIN（登録商標）、Sanofi）、5-FU（5-フルオロウラシル）、ロイコボリン、ラパマイシン（シロリムス、RAPAMUNE（登録商標）、Wyeth）、ラパチニブ（TYKERB（登録商標）、GSK572016、Glaxo Smith Kline）、ロナファミブ（SCH 66336）、ソラフェニブ（NEXAVAR（登録商標）、Bayer Labs）、ゲフィチニブ（IRESSA（登録商標）、AstraZeneca）、AG 1478、チオテバやCYTOXAN（登録商標）シクロホスファミドなどのアルキル化剤；スルホン酸アルキル、例えばブスルファン、インプロスルファン、及びピボスルファン；アジリジン、例えばベンゾドーパ、カルボクオン、メツレドーパ、ウレド-パ；エチレンイミン及びメチルアメラミン、例えばアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、及びトリメチロメラミン；アセトゲニン（特にプラタシンとプラタシノン）；カンプトテシン（トポテカン及びイリノテカンを含む）；プリオスタチン；カリスタチン；CC-1065（例えば、そのアドゼレシン、カルゼレシン、及びビゼレシン合成類似体）；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン1及びクリプトフィシン8）；副腎皮質ステロイド（プレドニゾン及びプレドニゾロンを含む）；酢酸シプロテロン；5 α -還元酵素、例えばフィナスチリド及びデュタステリド）；ポリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタットドラスタチン；アルデスロイキン、タルクデュオカルマイシン（合成類似体、KW-2189及びCB1-TM1を含む）；エリユテロピン；パンクラチスタ

10

20

30

40

50

チン；サルコディクチン；スポンジスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えばクロラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベムピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマストドニトロソウレア、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン；抗生物質、例えばエネジイン抗生物質（例えば、カリチマイシン、特にカリケアマイシン γ 1 1 及びカリケアマイシン ω 1 1（Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33: 183-186））；ダイネマイシン A を含むダイネマイシン；ビスホスホネート、例えばクロドロネート；エスペラマイシン；並びにネオカルジノスタチンクロモフォア、及び関連するクロモプロテインであるエネジイン抗生物質クロモフォア）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オートラマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ADRIAMYCIN（登録商標）（ドキシソルピシン）、モルホリノ - ドキシソルピシン、シアノモルホリノ - ドキシソルピシン、2 - ピロリノ - ドキシソルピシン、及びデオキシドキシソルピシン）、エビルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン C などのマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ボルフィロマイシン、プロマイシン、クエラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン；代謝拮抗剤、例えばメトトレキセート及び 5 - フルオロウラシル（5 - F U）；葉酸類似体、例えばデノブテリン、メトトレキセート、プテロブテリン、トリメトトレキセート；プリン類似体、例えばフルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えばアンシタビン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフ - ル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン；アンドロゲン、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗副腎剤、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充剤、例えばフロリン酸；アセグラトン；アルドホスファミド配糖体；アミノレプリン酸；エニルラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォミチン；酢酸エリブチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダイニン；メイタンシノイド、例えばメイタンシン及びアンサミトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダムノール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）多糖複合体（JHS Natural Products, Eugene, Oreg.）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2'' - トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に T - 2 毒素、ベラクリン A、ロリジン A、及びアンギジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド（"Ara - C"）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば TAXOL（パクリタキセル；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.）、ABRAXANE（登録商標）（クレモフォアフリー）、パクリタキセルのアルブミン作成ナノ粒子製剤（American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.）、及び TAXOTERE（登録商標）（ドセタキセル、ドキシタキセル；Sanofi-Aventis）；クロラムブシル；GEMZAR（登録商標）（ゲムシタビン）；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；白金類似体、例えばシスプラチン及びカルボプラチン；ビンブラスチン；エトボシド（VP - 16）；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；NAVELBINE（登録商標）（ビンORELビン）；ノバントロン；テニボシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノブテリン；カペシタビン（XELODA（登録商標））；イバンドロネート；CPT - 11；トポイソメラーゼ阻害剤 RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイド、例えばレチノイン酸；及び上記のいずれかの医薬的に許容し得る塩、酸、及び誘

10

20

30

40

50

導体。

【 0 0 6 5 】

また化学療法剤には、以下が含まれる：(i) 抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター (S E R M) などの腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン (NOLVADEX (登録商標) ; クエン酸タモキシフェンを含む)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、L Y 1 1 7 0 1 8、オナプリストン、及びFARESTON (登録商標) (クエン酸トレミフェン) ; (i i) 副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4 (5) - イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE (登録商標) (酢酸メゲストロール)、AROMASIN (登録商標) (エキセメスタン ; Pfizer)、フォルメスタニー、ファドロゾール、RIVISOR (登録商標) (ボロゾール)、FEMARA (登録商標) (レトロゾール ; Novartis)、及びARIMIDEX (登録商標) (アナストロゾール ; AstraZeneca) ; (i i i) 抗アンドロゲン、例えばフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、リユープロリド、及びゴセレリン ; プセレリン、トリブテレリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジエチルスチルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、すべてのトランスレチノイン酸、フェンレチニド、並びにトロキサシタピン (1 , 3 - ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体) ; (i v) プロテインキナーゼ阻害剤 ; (v) 脂質キナーゼ阻害剤 ; (v i) アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常な細胞増殖に關与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えば P K C - アルファ、R a l f、及び H - R a s ; (v i i) リボザイム、例えば V E G F 発現阻害剤 (例えば ANGIOZYME (登録商標)) 及び H E R 2 発現阻害剤 ; (v i i i) 遺伝子治療ワクチンなどのワクチン、例えば、ALLOVECTIN (登録商標)、LEUVECTIN (登録商標)、及び VAXID (登録商標) ; PROLEUKIN (登録商標)、r 1 L - 2 ; トポイソメラーゼ 1 阻害剤、例えば LURTOTECAN (登録商標) ; ABARELIX (登録商標) r m R H ; 及び (i x) 上記のいずれかの医薬的に許容し得る塩、酸、及び誘導体。

【 0 0 6 6 】

化学療法剤はまた、抗体、例えばアレムツズマブ (Campath)、ベバシズマブ (AVASTIN (登録商標)、Genentech)、セツキシマブ (ERBITUX (登録商標)、Imclone) ; パニツムマブ (VECTIBIX (登録商標)、Amgen)、リツキシマブ (RITUXAN (登録商標)、Genentech/Biogen Idec)、ベルツズマブ (OMNITARG (登録商標)、2C4、Genentech)、トラスツズマブ (HERCEPTIN (登録商標)、Genentech)、トシツモマブ (Bexxar、Corixa)、及び抗体薬物結合体、ゲムツズマブオゾガマイシン (MYLOTARG (登録商標)、Wyeth) を含む。本発明の化合物と組み合わせた薬剤としての治療可能性を有する追加のヒトモノクローナル抗体には、以下が含まれる：アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピニューズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メボリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペキセリズマブ、ラリズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルブリズマブ、シブロッツズマブ、シブリズマブ、ソソツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビジリズマブ、及び抗インターロイキン 1 2 (A B T - 8 7 4 / J 6 9 5、Wyeth Research and Abbott Laboratories)、これは、インターロイキン - 1 2 の p 4 0 タンパク質を認識するように遺伝子改変された組換え型の完全ヒト配列の完全長 1 g G 1 λ 抗体である。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 7 】

化学療法剤はまた「EGFR阻害剤」も含み、これはEGFRに結合するか又はEGFRと直接相互作用し、そのシグナル伝達活性を妨害又は低減する化合物を指し、代替的に「EGFRアンタゴニスト」と呼ばれる。そのような薬剤の例には、EGFRに結合する抗体及び小分子が含まれる。EGFRに結合する抗体の例には、MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB 8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (米国特許第4,943,533号、Mendelsohn et al.を参照)及びその変種、例えばキメラ化225 (C225又はセツキシマブ; ERBUTIX (登録商標))及び再形成されたヒト225 (H225) (WO 96/40210、Imclone Systems Inc.を参照); IMC-11F8、完全ヒトEGFR標的化抗体 (Imclone); II型変異体EGFRに結合する抗体 (米国特許第5,212,290号); 米国特許第5,891,996号に記載されているEGFRに結合するヒト化及びキメラ抗体; 及び、EGFRに結合するヒト抗体、例えばABX-EGF又はパニツムマブ (WO 98/50433、Abgenix/Amgenを参照); EMD 55900 (Stragliotto et al. Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EMD 7200 (マツズマブ)、EGFR結合についてEGFとTGF-アルファの両方と競合するEGFRに対するヒト化EGFR抗体 (EMD/Merck); ヒトEGFR抗体、HuMax-EGFR (GenMab); E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3、及びE7.6.3として知られており、US 6,235,883に記載されている完全ヒト抗体; MDX-447 (Medarex Inc.); 及びmAb 806又はヒト化mAb 806 (Johns et al., J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004))が含まれる。抗EGFR抗体は、細胞障害剤と結合され得、従って免疫結合体を生成し得る (例えば、EP 659,439 A2、Merck Patent GmbHを参照のこと)。EGFRアンタゴニストには、小分子、例えば米国特許第5,616,582号、5,457,105号; 5,475,001号; 5,654,307号; 5,679,683号; 6,084,095号; 6,265,410号; 6,455,534号; 6,521,620号; 6,596,726号; 6,713,484号; 5,770,599号; 6,140,332号; 5,866,572号; 6,399,602号; 6,344,459号; 6,602,863号; 6,391,874号; 6,344,455号; 5,760,041号; 6,002,008号; 及び5,747,498号、並びに次のPCT刊行物: WO 98/14451、WO 98/50038、WO 99/0906、及びWO 99/24037に記載されている化合物が含まれる。具体的な小分子EGFRアンタゴニストには、OSI-774 (CP-358774、エルロチニブ、TARCEVA (登録商標) Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805 (CI 1033、2-プロペンアミド、N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-モルホリニル)プロボキシ]-6-キナゾリニル]-二塩酸塩、Pfizer Inc.); ZD 1839、ゲフィチニブ (IRESSA (登録商標)) 4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロボキシ)キナゾリン、AstraZeneca); ZM 105180 ((6-アミノ-4-(3-メチルフェニル-アミノ)-キナゾリン、Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-N2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピリミド[5,4-d]ピリミジン-2,8-ジアミン、Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-フェノール); (R)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン); CL-387785 (N-[4-[(3-プロモフェニル)アミノ]-6-キナゾリニル]-2-ブチンアミド); EKB-569 (N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド (Wyeth); AG 1478 (Pfizer); AG 1571 (SU 5271; Pfizer); 2重EGFR/HER2チロシンキナーゼ阻害剤、例えばラパチニブ (TYKERB (登録商標)、GSK 572016又は

10

20

30

40

50

N - [3 - クロロ - 4 - [(3 - フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] - 6 - [5 - [[2 - メチルスルホニル) エチル] アミノ] メチル] - 2 - フラニル] - 4 - キナゾリンアミン) が含まれる。

【 0 0 6 8 】

化学療法剤はまた、前の段落に記載された E G F R 標的薬を含む「チロシンキナーゼ阻害剤」；Takedaから入手可能な T A K 1 6 5 などの小分子 H E R 2 チロシンキナーゼ阻害剤；C P - 7 2 4 , 7 1 4、E r b B 2 受容体チロシンキナーゼの経口選択的阻害剤 (P f i z e r 及び O S I) ；E G F R に優先的に結合するが H E R 2 及び E G F R 過剰発現細胞の両方を阻害する、E K B - 5 6 9 (W y e t h から入手可能) などの 2 重 H E R 阻害剤；ラパチニブ (G S K 5 7 2 0 1 6 ; Glaxo-SmithKline から入手可能)、経口 H E R 2 及び E G F R チロシンキナーゼ阻害剤；P K I - 1 6 6 (Novartis から入手可能) ；カネルチニブ (C I - 1 0 3 3 ; Pharmacia) などの汎 H E R 阻害剤；R a f - 1 阻害剤、例えば R a f - 1 シグナル伝達を阻害する I S I S P h a r m a c e u t i c a l s から入手可能なアンチセンス剤 I S I S - 5 1 3 2 ；非 H E R 標的 T K 阻害剤、例えばメシル酸イマチニブ (G L E E V E C (登録商標)、Glaxo SmithKline から入手可能) ；マルチターゲットチロシンキナーゼ阻害剤、例えばスニチニブ (S U T E N T (登録商標)、Pfizer から入手可能) ；V E G F 受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えばヴァタラニブ (P T K 7 8 7 / Z K 2 2 2 5 8 4、Novartis/Schering AG から入手可能) ；M A P K 細胞外調節キナーゼ I 阻害剤 C I - 1 0 4 0 (P h a r m a c i a から入手可能) ；キナゾリン、例えば P D 1 5 3 0 3 5、4 - (3 - クロロアニリノ) キナゾリン；ピリドピリミジン；ピリミドピリミジン；ピロロピリミジン、例えば C G P 5 9 3 2 6、C G P 6 0 2 6 1、C G P 6 2 7 0 6；ピラゾロピリミジン、4 - (フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン；クルクミン (ジフェルロイルメタン、4 , 5 - ビス (4 - フルオロアニリノ) フタルイミド) ；ニトロチオフエン部分を含むチルホスチン；P D - 0 1 8 3 8 0 5 (Warner-Lambers) ；アンチセンス分子 (例えば、H E R をコードする核酸に結合する分子) ；キノキサリン (米国特許第 5 , 8 0 4 , 3 9 6 号) ；トリホスチン (米国特許第 5 , 8 0 4 , 3 9 6 号) ；Z D 6 4 7 4 (AstraZeneca) ；P T K - 7 8 7 (Novartis/Schering AG) ；汎 H E R 阻害剤、例えば C I - 1 0 3 3 (Pfizer) ；アフィニタック (I S I S 3 5 2 1 ; Isis/Lilly) ；メシル酸イマチニブ (G L E E V E C (登録商標)) ；P K I 1 6 6 (Novartis) ；G W 2 0 1 6 (Glaxo Smith Kline) ；C I - 1 0 3 3 (Pfizer) ；E K B - 5 6 9 (Wyeth) ；セマキシニブ (Pfizer) ；Z D 6 4 7 4 (AstraZeneca) ；P T K - 7 8 7 (Novartis/Schering AG) ；I N C - 1 C 1 1 (Imclone)、ラパマイシン (シロリムス、RAPAMUNE (登録商標)) ；又は、以下の特許刊行物のいずれかに記載されているもの：米国特許第 5 , 8 0 4 , 3 9 6 号；W O 1 9 9 9 / 0 9 0 1 6 (American Cyanamid) ；W O 1 9 9 8 / 4 3 9 6 0 (American Cyanamid) ；W O 1 9 9 7 / 3 8 9 8 3 (Warner Lambert) ；W O 1 9 9 9 / 0 6 3 7 8 (Warner Lambert) ；W O 1 9 9 9 / 0 6 3 9 6 (Warner Lambert) ；W O 1 9 9 6 / 3 0 3 4 7 (Pfizer, Inc) ；W O 1 9 9 6 / 3 3 9 7 8 (Zeneca) ；W O 1 9 9 6 / 3 3 9 7 (Zeneca)、及び W O 1 9 9 6 / 3 3 9 8 0 (Zeneca)。

【 0 0 6 9 】

化学療法剤には、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトブリン、シクロスポリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミフォスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、生 B C G、ペバクジマブ、ベキサロテン、クラドリピン、クロファラビン、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン、デクスラゾキサソ、エポエチンアルファ、エロチニブ、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブ、インターフェロンアルファ - 2 a、インターフェロンアルファ - 2 b、レナリドミド、レバミゾール、メスナ、メトクスサレン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オブレルベキン、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマラーゼ、ペガスパルガーゼ、ペグリルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスティム、テモゾロミド、V M - 2 6、6 - T G、トレミフェン、トレチノイン、A T R A、バ

ルピシン、ゾレドロネート、ゾレドロン酸、及びこれらの医薬的に許容し得る塩が含まれる。

【0070】

「白金ベースの化学療法剤」又は「プラチン」とは、白金の配位錯体である抗新生物薬を意味する。白金ベースの化学療法剤の例には、カルボプラチン、シスプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、トリプラチン、リボプラチン、及びオキサリプラチンが含まれる。

【0071】

「白金ベースの化学療法」とは、任意選択的に1種以上の他の化学療法剤と組み合わせた、1種以上の白金ベースの化学療法剤を用いる治療を意味する。

10

【0072】

「関連する」又は「関連」又は文法上の同等語は、何らかの方法で、第1の分析又はプロトコルの成績及び/又は結果を、第2の分析又はプロトコルの成績及び/又は結果と比較することを意味する。例えば、第1の分析又はプロトコルの結果を使用して、第2の分析又はプロトコルの成果又は結果を決定することができる。又は、第1の分析又はプロトコルの結果を使用して、第2の分析又はプロトコルを実行する必要があるかどうかを判定することもできる。例えば、遺伝子発現分析又はプロトコルの実施態様に関して、遺伝子発現分析又はプロトコルの結果を使用して、特定の免疫細胞タイプ又はサブセットが存在するかどうかを判定することができる。

20

【0073】

「エフェクター機能」は、抗体のFc領域に起因する生物活性を指し、抗体のアイソタイプによって異なる。抗体エフェクター機能の例には、以下が含まれる：C1q結合及び補体依存性細胞障害性(CDC)；Fc受容体結合；抗体依存性細胞障害(ADCC)；食作用；細胞表面受容体(例えばB細胞受容体)のダウンレギュレーション；及びB細胞の活性化。

【0074】

「T細胞機能の増強」は、エフェクター又はメモリーT細胞を誘導、誘発、又は刺激して、更新された、持続された、又は増幅された生物学的機能を有することを意味する。T細胞機能の増強の例には、以下が含まれる：介入前のレベルと比較して、CD8エフェクターT細胞からのγ-インターフェロンの分泌の増加、CD4+メモリー及び/又はエフェクターT細胞からのγ-インターフェロンの分泌の増加、CD4+エフェクター及び/又はメモリーT細胞の増殖の増加、CD8エフェクターT細胞の増殖の増加、抗原応答性(例えばクリアランス)の増加。1つの実施態様において、増強のレベルは、少なくとも50%、あるいは60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、200%である。この増強を測定する方法は、当業者に知られている。

30

【0075】

発現の中央値レベル(又は「癌タイプ」が、癌細胞(例えば腫瘍細胞、腫瘍組織)並びに癌/腫瘍環境を取り巻く非癌細胞(例えば間質細胞、間質組織)を含むことを意味する癌タイプ)における1種以上の細胞遺伝子シグネチャーの1種以上の発現の中央値レベル)と比較して、上昇した発現レベルで1種以上の細胞遺伝子シグネチャーを「発現する」試料、細胞、腫瘍、又は癌は、1種以上の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルが、そのタイプの癌の熟練者にとって「高細胞遺伝子シグネチャー発現レベル」であると見なされるレベルであるものである。一般に、そのようなレベルは、同じ癌タイプの試料、細胞、腫瘍、又は癌の母集団における細胞遺伝子シグネチャーレベルと比較して約50%~約100%以上の範囲(例えば、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、又はそれ以上)である。例えば、発現レベルの中央値に到達するのに使用される母集団は、一般に、特定の癌試料(例えば、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、乳房浸潤癌、頸部扁平上皮癌、子宮頸部腺癌、胆管癌、結腸腺癌、リンパ系新生物びまん性大型B細胞リンパ腫、食道癌、多形性神経膠芽細胞腫、頭頸部扁平上皮癌、嫌色素性腎癌、腎明細胞癌、腎乳頭細胞癌、急性骨髄性白血病、脳低悪性度神経膠

40

50

腫、肝細胞癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、中皮腫、卵巢漿液性嚢胞腺癌、膵臓腺癌、クロム親和性細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺癌、直腸腺癌、肉腫、皮膚黒色腫、胃腺癌、精巢生殖細胞腫瘍、甲状腺癌、胸腺腫、子宮癌肉腫、ぶどう膜黒色腫。他の例には、乳癌、肺癌、リンパ腫、黒色腫、肝臓癌、結腸直腸癌、卵巢癌、膀胱癌、腎癌、又は胃癌が含まれる。癌のさらなる例には、神経内分泌癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、胆道癌、食道癌、肛門癌、唾液腺癌、外陰癌、又は子宮頸癌が含まれる）、又はこれらのサブグループ、例えば化学療法抵抗性癌、白金抵抗性癌、並びに進行性、難治性、又は再発性の癌試料であり得る。

【0076】

特定のバイオマーカー（例えば、細胞遺伝子シグネチャーからの1種以上の遺伝子）に関して使用される「発現レベルを決定する」とは、癌関連生物学的環境（例えば、腫瘍細胞におけるバイオマーカーの発現）、腫瘍関連細胞（例えば、腫瘍関連間質細胞）における、診断試験、本明細書に記載の方法、又は同様の方法を使用して決定される、バイオマーカー（例えば、細胞遺伝子からの1種以上の遺伝子）の発現を意味する。1つの実施態様において、患者からの生物学的試料中の1種以上の遺伝子の発現は、mRNAを測定することによって決定される。他の実施態様において、患者からの生物学的試料中の1種以上の遺伝子の発現は、血漿中のmRNAの測定、組織中のmRNAの測定、FFPE組織中のmRNAの測定、タンパク質レベルの測定、血漿中のタンパク質レベルの測定、組織中のタンパク質レベルの測定、FFPE組織中のタンパク質レベルの測定、又はこれらの組み合わせにより決定される。

【0077】

本明細書における「Fc領域」という用語は、定常領域の少なくとも一部を含む免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。この用語には、天然の配列のFc領域と変種Fc領域が含まれる。1つの実施態様において、ヒトIgG重鎖Fc領域は、Cys226から又はPro230から、重鎖のカルボキシル末端まで延びる。ただし、Fc領域のC末端リジン（Lys447）は、存在する場合と存在しない場合がある。ここで特に指定されていない限り、Fc領域又は定常領域中のアミノ酸残基の番号付けは、Kabat et al, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991 に記載されているように、EU指数とも呼ばれるEU番号付けシステムに従う。

【0078】

「フレームワーク」又は「FR」は、超可変領域（HVR）残基以外の可変ドメイン残基を指す。可変ドメインのFRは、通常、FR1、FR2、FR3、及びFR4の4つのFRドメインで構成される。従って、HVR及びFR配列は、一般に、VH（又はVL）において次の順序で現れる：FR1 - H1（L1） - FR2 - H2（L2） - FR3 - H3（L3） - FR4。いくつかの実施態様において、本明細書で使用する抗体は、ヒトコンセンサスフレームワークを含む。

【0079】

「完全長抗体」、「無傷の抗体」、及び「全抗体」という用語は、本明細書では互換的に使用され、天然の抗体構造に実質的に類似した構造を有するか、又は本明細書で定義されるFc領域を含む重鎖を有する抗体を指す。

【0080】

「ヒト抗体」は、ヒト又はヒト細胞によって産生される抗体のアミノ酸配列か、又はヒト抗体レパートリー又は他のヒト抗体コード配列を利用する非ヒト供給源に由来する抗体のアミノ酸配列に対応するアミノ酸配列を有するものである。ヒト抗体のこの定義は、非ヒト抗原結合残基を含むヒト化抗体を特異的に除外する。

【0081】

「ヒトコンセンサスフレームワーク」は、ヒト免疫グロブリンVL又はVHフレームワーク配列の選択において、最も一般的に存在するアミノ酸残基を表すフレームワークである。一般に、ヒト免疫グロブリンVL又はVH配列の選択は、可変ドメイン配列のサブグ

ループから行われる。一般に、配列のサブグループは、Kabat et al, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91 -3242, Bethesda MD (1991), vols. 1 -3中のサブグループのようなものである。1つの実施態様において、V Lの場合、サブグループは、上記のKabatらのようなサブグループカッパ I である。1つの実施態様において、V Hの場合、サブグループは、上記のKabatらのようなサブグループ I I I である。「ヒト化」抗体は、非ヒト H V R からのアミノ酸残基とヒト F R からのアミノ酸残基とを含むキメラ抗体を指す。特定の実施態様において、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的にすべてを含み、ここで H V R (例えば C D R) のすべて又は実質的にすべては非ヒト抗体のものに対応し、すべて又は実質的にすべての F R はヒト抗体の F R に対応する。ヒト化抗体は、任意選択的にヒト抗体に由来する抗体定常領域の少なくとも一部を含み得る。抗体の「ヒト化形態」、例えば非ヒト抗体は、ヒト化を受けた抗体を指す。

10

【0082】

本明細書で使用される「超可変領域」又は「H V R」という用語は、配列が超可変であり、及び/又は構造的に定義されたループ(「超可変ループ」)を形成する抗体可変ドメインの各領域を指す。一般に、天然の4本鎖抗体は6つのH V Rで構成され、V Hに3つ(H I、H 2、H 3)、V Lに3つ(L I、L 2、L 3)存在する。H V Rは一般に、超可変ループ及び/又は「相補性決定領域」(C D R)からのアミノ酸残基を含み、後者は通常、最も高い配列変動性であり、及び/又は抗原認識に関与する。本明細書で使用されるH V R領域は、位置24~36(H V R L 1の場合)、46~56(H V R L 2の場合)、89~97(H V R L 3の場合)、26~35 B(H V R H 1の場合)、47~65(H V R H 2の場合)、及び93~102(H V R H 3の場合)内に位置する任意の数の残基を含む。

20

【0083】

「腫瘍免疫」は、腫瘍が免疫認識及びクリアランスを回避するプロセスを指す。従って治療の概念として、腫瘍免疫はそのような回避が弱められるときに「治療」され、腫瘍は免疫系によって認識され攻撃される。腫瘍認識の例には、腫瘍結合、腫瘍縮小、及び腫瘍クリアランスが含まれる。「免疫原性」とは、具体的な物質が免疫反応を引き起こす能力を指す。腫瘍は免疫原性であり、腫瘍の免疫原性を高めることは、免疫応答による腫瘍細胞のクリアランスを助ける。腫瘍免疫原性の増強の例には、特に限定されるものではないが、C D 2 8、O X 4 0、G I T R、C D 1 3 7、C D 2 7、I C O S、H V E M、N K G 2 D、M I C A、又は2 B 4 アゴニストによる処置、又はC T L A - 4、P D - 1 軸、T I M - 3、B T L A、V I S T A、L A G - 3、B 7 H 4、C D 9 6、T I G I T、又はC D 2 2 6 アントゴニストによる処置が含まれる。

30

【0084】

「免疫複合体」は、特に限定されるものではないが、細胞障害剤を含む1つ以上の異種分子に結合体化された抗体である。

【0085】

「個体」又は「被験体」は哺乳動物である。哺乳動物には、特に限定されるものではないが、家畜動物(例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、及びウマ)、霊長類(例えば、ヒト及び非ヒト霊長類、例えばサル)、ウサギ、及びげっ歯類(例えば、マウス及びラット)が含まれる。特定の実施態様において、個体又は被験体はヒトである。

40

【0086】

「単離された」抗体は、その自然環境の成分から分離されたものである。いくつかの実施態様において、抗体は、例えば電気泳動(例えば、S D S - P A G E、等電点電気泳動(I E F)、キャピラリー電気泳動)又はクロマトグラフィー(例えば、イオン交換又は逆相H P L C)によって測定した場合、95%又は99%を超える純度に精製される。抗体純度を評価するための方法の総説については、例えば、Flatman et al, J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)を参照されたい。

【0087】

50

「単離された」核酸は、その自然環境の成分から分離された核酸分子を指す。単離された核酸は、通常は核酸分子を含む細胞に含まれる核酸分子を含むが、核酸分子は、染色体外に、又はその天然の染色体位置とは異なる染色体位置に存在する。「抗標的抗体をコードする単離された核酸」は、単一のベクター又は別個のベクター中のそのような核酸分子、及び宿主細胞の1つ以上の場所に存在するそのような核酸分子を含む、抗体の重鎖及び軽鎖（又はその断片）をコードする1つ以上の核酸分子を指す。

【0088】

本明細書における「負荷」投与は、一般に患者に投与される治療薬の初期投与を含み、その後その1回以上の維持投与が続く。一般に単一の負荷投与が行われるが、本明細書では複数の負荷投与が企図される。通常、投与される負荷投与の量は投与される維持投与の量を超え、及び/又は負荷投与は、維持投与で達成できるよりも早く治療薬の所望の定常状態濃度を達成するために、維持投与よりも頻繁に行われる。

10

【0089】

本明細書で使用される「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、天然に存在する変異を含むか又はモノクローナル抗体調製物の製造中に生じる可能な変種抗体を除いて、同一であり及び/又は同じエピトープに結合し、そのような変種は一般に少量で存在する。通常、異なる決定基（エピトープ）に対して向けられた異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対して向けられている。従って、修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な集団から得られるものとしての抗体の特徴を示し、特定の方法による抗体の産生を必要とすると解釈するべきではない。例えば、本明細書に提供される方法に従って使用されるモノクローナル抗体は、特に限定されるものではないが、ハイブリドーマ法、組換えDNA法、ファージディスプレイ法、及びヒト免疫グロブリン遺伝子座のすべて若しくは一部を含むトランスジェニック動物を利用する方法を含む様々な技術によって作製することができ、そのような方法及びモノクローナル抗体を作製するためのも他の例示的な方法は本明細書に記載されている。

20

【0090】

「裸の抗体」は、異種の部分（例えば、細胞傷害性部分）又は放射能標識物に結合していない抗体を指す。裸の抗体は、医薬製剤中に存在してもよい。

30

【0091】

「天然の抗体」は、様々な構造を有する天然に存在する免疫グロブリン分子を指す。例えば、天然のIgG抗体は約150,000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質であり、ジスルフィド結合した2つの同一の軽鎖と2つの同一の重鎖で構成されている。N末端からC末端まで、各重鎖は可変重鎖ドメイン又は重鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（VH）を有し、その後3つの定常ドメイン（CH1、CH2、及びCH3）が続く。同様に、N末端からC末端まで、各軽鎖は可変軽鎖ドメイン又は軽鎖可変ドメインとも呼ばれる可変領域（VL）があり、その後定常軽鎖（CL）ドメインが続く。抗体の軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ（κ）及びラムダ（λ）と呼ばれる2つのタイプのいずれかに割り当てられる。

40

【0092】

「患者の応答」又は「応答」（及びその文法的変形体）は、患者への利益を示す任意のエンドポイントを使用して評価することができ、そのエンドポイントには、特に限定されるものではないが、以下が含まれる：（1）減速及び完全な停止を含む、疾患進行のある程度の抑制；（2）病気の発症及び/又は症状の数の減少；（3）病変サイズの縮小；（4）隣接する末梢臓器及び/又は組織への疾患細胞浸潤の抑制（すなわち、減少、減速、又は完全な停止）；（5）疾患の蔓延の抑制（すなわち、減少、減速、又は完全な停止）；（6）疾患病変の退行又は切除をもたらす可能性があるが、必ずしもその必要がない、自己免疫応答の低下；（7）障害に関連する1つ以上の症状のある程度の軽減；（8）処置後の無病状態の期間の延長；及び/又は（9）処置後の特定の時点での死亡率の低下。

50

【 0 0 9 3 】

「放射線療法」又は「放射線」とは、細胞が正常に機能する能力を制限するか又は細胞を完全に破壊するために、指向性ガンマ線又はベータ線を使用して細胞に十分な損傷を誘発することを意味する。処置の用量及び期間を決定するための多くの方法が当技術分野で知られていることは理解されるであろう。典型的な処置は1回の投与として行われ、典型的な用量は1日あたり10～200単位（グレイ）の範囲である。

【 0 0 9 4 】

「小分子」という用語は、50ダルトン～2500ダルトンの間の分子量を有する有機分子を指す。

【 0 0 9 5 】

「細胞遺伝子シグネチャー」という用語は、表1に示される遺伝子の任意の1つ又は組み合わせ又は部分的組合せを指す。これらの遺伝子のそのような部分的組合せは「遺伝子セット」と呼ばれ、「遺伝子セット」の例は表2～17に示される。「免疫細胞シグネチャー」という用語は、免疫細胞サブタイプ（例えば、Tエフェクター細胞、T調節細胞、B細胞、NK細胞、骨髄細胞、Th17細胞、炎症細胞、T細胞免疫遮断薬、及び抗原提示細胞（APC）免疫遮断薬）の存在と相関する、患者における細胞遺伝子シグネチャーの遺伝子発現パターンを指す。個々の遺伝子又は細胞遺伝子シグネチャーのメンバーは、「細胞シグネチャー遺伝子」である。さらに、免疫細胞遺伝子シグネチャーの個々の遺伝子又はメンバーはそれぞれ「免疫細胞シグネチャー遺伝子」である。これらの遺伝子には、特に限定されるものではないが、表1に示されているリンパ系遺伝子シグネチャーの遺伝子：CXCL10、CXCR3、CX3CL1、PRF1、GZMK、GZMB、CD27、IL2RG、KLRK1、CTLA4、GZMH、CD3D、KLRB1、KLRD1、LCK、CD5、IRF4、CD8A、CD38、EOMES、GZMM、GNLY、IFITM1、IDO1、MS4A1、GZMA、CD2、CD3E、CD3G、CD40LG、CD6、CD7、CD79A、CD8B、CXCL11、CXCL13、CXCL9、HLA-DOB、IFNG、LAG3、LY9、PDCD1、TBX21、TIGIT、ZAP70、SLAMF7、CD96、PVR、STAT1、JAK1、JAK2、STAT2、IRF9、IGF2R、CD48、及びICOS、又は表1に示されている骨髄系遺伝子シグネチャーの遺伝子：ITGAM、TLR4、IL1B、CSF1R、CSF3R、TLR2、TLR1、ITGAX、HCK、TLR8、SLC11A1、CD47、CD14、CLEC4E、CLEC7A、FCAR、FCN1、LILRA5、LILRB2、LYZ、NFAM1、P2RY13、S100A8、S100A9、SERPINA1、SIRPA、SIRPB2、TREM1、CLEC5A、CSF1、CYBB、FCGR1A、MARCO、NLRP3、FPR1、FPR3、CCL3、DAB2、OLR1、C5AR1、TREM2、MRC1、及びCEBPB、が含まれる。

【 0 0 9 6 】

「PD1軸アンタゴニスト」という用語は、PD-1軸結合パートナーとその結合パートナーの1つ又はそれ以上との相互作用を阻害して、PDのシグナル伝達軸上のシグナル伝達に起因するT細胞機能不全を除去し、その結果、T細胞機能（例えば、増殖、サイトカイン産生、標的細胞死滅）を回復又は増強する分子を指す。本明細書で使用されるPD-1軸アンタゴニストは、PD-1結合アンタゴニスト、PD-L1結合アンタゴニスト、及びPD-L2結合アンタゴニストを含む。

【 0 0 9 7 】

「生存」は、生きている患者を指し、全生存期間並びに無増悪生存期間を含む。

【 0 0 9 8 】

「全生存」とは、診断又は治療の時点から1年、5年などの定義された期間生きている患者を指す。

【 0 0 9 9 】

本発明の文脈における「無増悪生存期間」という用語は、治療中及び治療後の時間の長さを指し、この期間中、治療医師又は研究者の評価に従って、患者の疾患が悪化しないこ

10

20

30

40

50

と、すなわち進行しないことを指す。当業者が理解するように、患者が、同様の状況にある患者対照群の平均無増悪生存期間と比較して、疾患が進行しない期間をより長く経験する場合、患者の無増悪生存期間は改善又は増強されている。

【0100】

本明細書における「標準治療」とは、特定の形態の癌、状態、又は疾患を治療するために日常的に使用される抗腫瘍/抗癌、抗症状、又は抗疾患剤を意図する。

【0101】

「治療有効量」又は「有効量」という用語は、患者の癌、状態、又は疾患を治療するのに有効な薬物の量を指す。例えば癌に関して、薬物の有効量は癌細胞の数を減らし、腫瘍のサイズを縮小し、末梢臓器への癌細胞の浸潤を阻害し（すなわち、ある程度遅くし、好ましくは停止させる）、腫瘍転移を抑制し（すなわち、ある程度遅くし、好ましくは停止させる）、腫瘍の増殖をある程度抑制し、及び/又は、癌に関連する症状の1つ以上をある程度緩和することができる。薬物が増殖を防止し及び/又は既存の癌細胞を死滅させることができる程度に、薬物は細胞増殖抑制性及び/又は細胞障害性であり得る。有効量は、無増悪生存期間（例えば、固形腫瘍の応答評価基準（Response Evaluation Criteria for Solid Tumors）（RECIST）、又はCA-125の変化によって測定）を延長し、客観的な応答（部分応答PR、又は完全応答CRを含む）をもたらす、生存期間（全生存期間及び無増悪生存期間を含む）を改善し、及び/又は癌の1つ以上の症状（例えばFOSIによって評価される）を改善し得る。最も好ましくは薬物の治療有効量は、無増悪生存期間（PFS）及び/又は全生存期間（OS）を改善するのに有効である。

10

20

【0102】

本明細書で使用される「処置」は、治療される個体又は細胞の自然経過を変える試みにおける臨床的介入を指し、予防のために又は臨床病理の過程のいずれかで実施することができる。処置の望ましい効果には、疾患の発生又は再発の予防、症状の緩和、疾患の直接的又は間接的な病理的結果の減少、疾患の進行速度の低下、病状の改善又は緩和、及び寛解又は予後の改善が含まれる。いくつかの実施態様において、本発明の方法及び組成物は、疾患又は障害の発症を遅らせる試みにおいて有用である。

【0103】

「可変領域」又は「可変ドメイン」という用語は、抗体の抗原への結合に関与する抗体の重鎖又は軽鎖のドメインを指す。天然の抗体の重鎖及び軽鎖（それぞれVH及びVL）の可変ドメインは一般に類似の構造を有し、各ドメインは4つの保存されたフレームワーク領域（FR）及び3つの超可変領域（HVR）を含む（例えば、Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)を参照）。単一のVH又はVLドメインが、抗原結合特異性を付与するのに十分な場合がある。さらに特定の抗原に結合する抗体は、抗原に結合する抗体からVH又はVLドメインを使用して単離して、それぞれ相補的なVL又はVHドメインのライブラリーをスクリーニングすることができる。例えば、Portolano et al, J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson et al, Nature 352:624-628 (1991)を参照されたい。

30

【0104】

予後及び検出の方法

40

【0105】

本発明は、免疫細胞サブタイプ（例えば、Tエフェクター細胞、T調節細胞、B細胞、NK細胞、骨髄細胞、炎症性細胞、T細胞免疫遮断薬、抗原提示細胞（APC）免疫遮断薬、抗原提示細胞（APC）免疫遮断薬）と関連している癌（例えば、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、乳房浸潤癌、頸部扁平上皮癌、子宮頸部腺癌、胆管癌、結腸腺癌、リンパ系新生物びまん性大型B細胞リンパ腫、食道癌、多形性神経膠芽細胞腫、頭頸部扁平上皮癌、嫌色素性腎癌、腎明細胞癌、腎乳頭細胞癌、急性骨髄性白血病、脳低悪性度神経膠腫、肝細胞癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、中皮腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、膵臓腺癌、クロム親和性細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺癌、直腸腺癌、肉腫、皮膚黒色腫、胃腺癌、精巣生殖細胞腫瘍、甲状腺癌、胸腺腫、子宮癌肉腫、ぶどう膜黒色腫、乳癌、肺癌、リンパ腫、黒色

50

腫、肝臓癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膀胱癌、腎癌、又は胃癌、神経内分泌癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、胆道癌、食道癌、肛門癌、唾液腺癌、外陰癌、又は子宮頸癌）のバイオマーカーの同定、選択、及び使用に関する。この点で、本発明は、腫瘍免疫に関与する癌の患者からの試料における発現プロファイルの分析、及び免疫療法による処置のための患者を選択する際のこれらのバイオマーカーの使用に関する。本発明のバイオマーカーは、本明細書の、例えば表１．遺伝子シグネチャーセットに記載される。

【 0 1 0 6 】

【化 1】

表 1. 遺伝子シグネチャーセット

遺伝子シグネチャー	遺伝子シグネチャー遺伝子メンバー
増殖	MKI67, CEP55, KIF2C, MELK, GENPF, EXO1, ANLN, RRM2, UBE2C, CCNB1, CDC20
間質	FAP, COL6A3, ADAM12, OLFML2B, PDGFRB, LRRC32
リンパ系	CXCL10, CXCR3, CX3CL1, PRF1, GZMK, GZMB, CD27, IL2RG, KLRK1, CTLA4, GZMH, CD3D, KLRB1, KLRD1, LCK, CD5, IRF4, CD8A, CD38, EOMES, GZMM, GNLY, IFITM1, IDO1, MS4A1, GZMA, CD2, CD3E, CD3G, CD40LG, CD6, CD7, CD79A, CD8B, CXCL11, CXCL13, CXCL9, HLA-DQB, IFNG, LAG3, LY9, PDCD1, TBX21, TIGIT, ZAP70, SLAMF7, CD96, PVR, STAT1, JAK1, JAK2, STAT2, IRF9, IGF2R, CD48, ICOS
骨髄系	ITGAM, TLR4, IL1B, CSF1R, CSF3R, TLR2, TLR1, ITGAX, HCK, TLR8, SLC11A1, CD47, CD14, CLEC4E, CLEC7A, FCAR, FCN1, LILRA5, LILRB2, LYZ, NFAM1, P2RY13, S100A8, S100A9, SERPINA1, SIRPA, SIRPB2, TREM1, CLEC5A, CSF1, CYBB, FCGR1A, MARCO, NLRP3, FPR1, FPR3, CCL3, DAB2, OLR1, C5AR1, TREM2, MRC1, CEBPB
内皮細胞	BCL6B, CDH5, CLEC14A, CXorf36, EMCN, FAM124B, KDR, MMRN2, MYCT1, PALMD, ROBO4, SHE, TEK, TIE1
抗原提示機構 (APM)	B2M, TAP1, TAP2, TAPBP, HLA-A, HLA-B, HLA-C
MHC2	HLA-DRB5, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQB1, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DMA, HLA-DOA
インターフェロンガンマ	STAT1, CXCL9, CXCL10, CXCL11
細胞障害性	GZMA, GZMB, GZMH, PRF1, GNLY
免疫プロテオソーム	PSMB8, PSMB9, PSMB10
アポトーシス	AXIN1, BAD, BAX, BBC3, BCL2L1
炎症性ケモカイン	CCL2, CCL3, CCL4, CCL7, CCL8
低酸素	BNIP3, SLC2A1, PGK1, BNIP3L, P4HA1, ADM, PDK1, ALDOC, PLOD2, P4HA2, MXI1
MAGE	MAGEA3, MAGEA6, MAGEA1, MAGEA12, MAGEA4, MAGEB2, MAGEC2, MAGEC1
解糖活性	AKT1, HIF1A, SLC2A1, HK2, TPI1, ENO1, LDHA, PFKFB3, PFKM, GOT1, GOT2, GLUD1, HK1
インターフェロン下流	IFI16, IFI27, IFI35, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFITM1, IFITM2, IRF1, APOL6, TMEM140, PARP9, TRIM21, GBP1, DTX3L, PSMB9, OAS1, OAS2, ISG15, MX1, IFI6, IFIT3, IRF9, STAT2
骨髄系炎症	CXCL1, CXCL3, CXCL2, CCL20, AREG, FOSL1, CSF3, PTGS2, IER3, IL6

【0107】

本発明は、1種以上の細胞遺伝子シグネチャー（例えば、表1に列挙された1種以上の

10

20

30

40

50

遺伝子又はそれらの組み合わせ、例えば表 2 ~ 17 に記載されたもの) の発現レベルを決定し、そして前記細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルを細胞遺伝子シグネチャーの発現の中央値レベル(例えば、癌タイプにおける細胞遺伝子シグネチャーの発現の中央値レベル)と比較することによって、免疫療法による処置のための患者を選択する方法を提供し、ここで、細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルは、治療による処置のための患者を特定する。いくつかの実施態様において、細胞遺伝子シグネチャーは免疫細胞遺伝子シグネチャーであり、別の実施態様において、治療は免疫療法である。任意選択的に、本方法は、治療に应答する可能性が高いことを患者に通知する工程、及び/又は 1 種以上の細胞遺伝子シグネチャー(例えば、表 1 に列挙された 1 種以上の遺伝子又はそれらの組み合わせ、例えば表 2 ~ 17 に記載されたもの) の発現レベルに基づいて、特定の治療について患者に推奨を提供する工程を含む。

10

【0108】

本発明の 1 つの具体的な実施態様において、処置を必要とする癌患者から得られた生物学的試料中のシグネチャー(a) ~ (q) の少なくとも 1 つにおける 1 種以上の遺伝子の発現レベルを決定することを含む、前記患者の処置を選択する方法が提供される:

(a) MKI67、CEP55、KIF2C、MELK、CENPF、EXO1、ANLN、RRM2、UBE2C、CCNB1、及びCDC20;

(b) FAP、COL6A3、ADAM12、OLFML2B、PDGFRB、及びLRRC32;

(c) CXCL10、CXCR3、CX3CL1、PRF1、GZMK、GZMB、CD27、IL2RG、KLRK1、CTLA4、GZMH、CD3D、KLRB1、KLRD1、LCK、CD5、IRF4、CD8A、CD38、EOMES、GZMM、GNLY、IFITM1、IDO1、MS4A1、GZMA、CD2、CD3E、CD3G、CD40LG、CD6、CD7、CD79A、CD8B、CXCL11、CXCL13、CXCL9、HLA-DOB、IFNG、LAG3、LY9、PDCD1、TBX21、TIGIT、ZAP70、SLAMF7、CD96、PVR、STAT1、JAK1、JAK2、STAT2、IRF9、IGF2R、CD48、及びICOS;

20

(d) ITGAM、TLR4、IL1B、CSF1R、CSF3R、TLR2、TLR1、ITGAX、HCK、TLR8、SLC11A1、CD47、CD14、CLEC4E、CLEC7A、FCAR、FCN1、LILRA5、LILRB2、LYZ、NFA M1、P2RY13、S100A8、S100A9、SERPINA1、SIRPA、SIRPB2、TREM1、CLEC5A、CSF1、CYBB、FCGR1A、MARCO、NLRP3、FPR1、FPR3、CCL3、DAB2、OLR1、C5AR1、TREM2、MRC1、及びCEBPB;

30

(e) BCL6B、CDH5、CLEC14A、CXorf36、EMCN、FAM124B、KDR、MMRN2、MYCT1、PALMD、ROBO4、SHE、TEK、及びTIE1;

(f) B2M、TAP1、TAP2、TAPBP、HLA-A、HLA-B、及びHLA-C;

(g) HLA-DRB5、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、及びHLA-DOA;

40

(h) STAT1、CXCL9、CXCL10、及びCXCL11;

(i) GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、及びGNLY;

(j) PSMB8、PSMB9、及びPSMB10;

(k) AXIN1、BAD、BAX、BBC3、及びBCL2L1;

(l) CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、及びCCL8;

(m) BNIP3、SLC2A1、PGK1、BNIP3L、P4HA1、ADM、PDK1、ALDOC、PLOD2、P4HA2、及びMXI1;

(n) MAGEA3、MAGEA6、MAGEA1、MAGEA12、MAGEA4、MAGEB2、MAGEC2、及びMAGEC1;

50

(o) AKT1、HIF1A、SLC2A1、HK2、TPI1、ENO1、LDHA、PFKFB3、PFKM、GOT1、GOT2、GLUD1、及びHK1；

(p) IFI16、IFI27、IFI35、IFIH1、IFIT1、IFIT2、IFITM1、IFITM2、IRF1、APOL6、TMEM140、PARP9、TRIM21、GBP1、DTX3L、PSMB9、OAS1、OAS2、ISG15、MX1、IFI6、IFIT3、IRF9、及びSTAT2；

(q) CXCL1、CXCL3、CXCL2、CCL20、AREG、FOSL1、CSF3、PTGS2、IER3、及びIL6；

ここで、少なくとも1種の遺伝子シグネチャー中の1種以上の遺伝子の発現レベルの変化は、処置のための患者を特定する。

10

【0109】

本発明の別の具体的な実施態様において、治療による処置のための癌を有する被験体から得られた生物学的試料中のシグネチャー(a)～(q)の少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルを決定することを含む、前記被験体を選択する方法が提供される：

(a) MKI67、CEP55、KIF2C、MELK、CENPF、EXO1、ANLN、RRM2、UBE2C、CCNB1、及びCDC20；

(b) FAP、COL6A3、ADAM12、OLFML2B、PDGFRB、及びLRRC32；

(c) CXCL10、CXCR3、CX3CL1、PRF1、GZMK、GZMB、CD27、IL2RG、KLRK1、CTLA4、GZMH、CD3D、KLRB1、KLRD1、LCK、CD5、IRF4、CD8A、CD38、EOMES、GZMM、GNLY、IFITM1、IDO1、MS4A1、GZMA、CD2、CD3E、CD3G、CD40LG、CD6、CD7、CD79A、CD8B、CXCL11、CXCL13、CXCL9、HLA-DOB、IFNG、LAG3、LY9、PDCD1、TBX21、TIGIT、ZAP70、SLAMF7、CD96、PVR、STAT1、JAK1、JAK2、STAT2、IRF9、IGF2R、CD48、及びICOS；

20

(d) ITGAM、TLR4、IL1B、CSF1R、CSF3R、TLR2、TLR1、ITGAX、HCK、TLR8、SLC11A1、CD47、CD14、CLEC4E、CLEC7A、FCAR、FCN1、LILRA5、LILRB2、LYZ、NFA M1、P2RY13、S100A8、S100A9、SERPINA1、SIRPA、SIRPB2、TREM1、CLEC5A、CSF1、CYBB、FCGR1A、MARCO、NLRP3、FPR1、FPR3、CCL3、DAB2、OLR1、C5AR1、TREM2、MRC1、及びCEBPB；

30

(e) BCL6B、CDH5、CLEC14A、CXorf36、EMCN、FAM124B、KDR、MMRN2、MYCT1、PALMD、ROBO4、SHE、TEK、及びTIE1；

(f) B2M、TAP1、TAP2、TAPBP、HLA-A、HLA-B、及びHLA-C；

(g) HLA-DRB5、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、及びHLA-DOA；

40

(h) STAT1、CXCL9、CXCL10、及びCXCL11；

(i) GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、及びGNLY；

(j) PSMB8、PSMB9、及びPSMB10；

(k) AXIN1、BAD、BAX、BBC3、及びBCL2L1；

(l) CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、及びCCL8；

(m) BNIP3、SLC2A1、PGK1、BNIP3L、P4HA1、ADM、PDK1、ALDOC、PLOD2、P4HA2、及びMXI1；

(n) MAGEA3、MAGEA6、MAGEA1、MAGEA12、MAGEA4、MAGEB2、MAGEC2、及びMAGEC1；

50

(o) AKT1、HIF1A、SLC2A1、HK2、TPI1、ENO1、LDHA、PFKFB3、PFKM、GOT1、GOT2、GLUD1、及びHK1；

(p) IFI16、IFI27、IFI35、IFIH1、IFIT1、IFIT2、IFITM1、IFITM2、IRF1、APOL6、TMEM140、PARP9、TRIM21、GBP1、DTX3L、PSMB9、OAS1、OAS2、ISG15、MX1、IFI6、IFIT3、IRF9、及びSTAT2；

(q) CXCL1、CXCL3、CXCL2、CCL20、AREG、FOSL1、CSF3、PTGS2、IER3、及びIL6；

ここで、遺伝子シグネチャー(a)～(q)の少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルの変化は、治療による処置のための被験体を特定する。

10

【0110】

本発明の別の具体的な実施態様において、治療による処置に応答する可能性が高い癌を有する被験体から得られた生物学的試料中のシグネチャー(a)～(q)の少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルを決定することを含む、前記被験体を選択する方法が提供される：

(a) MKI67、CEP55、KIF2C、MELK、CENPF、EXO1、ANLN、RRM2、UBE2C、CCNB1、及びCDC20；

(b) FAP、COL6A3、ADAM12、OLFML2B、PDGFRB、及びLRRC32；

(c) CXCL10、CXCR3、CX3CL1、PRF1、GZMK、GZMB、CD27、IL2RG、KLRK1、CTLA4、GZMH、CD3D、KLRB1、KLRD1、LCK、CD5、IRF4、CD8A、CD38、EOMES、GZMM、GNLY、IFITM1、IDO1、MS4A1、GZMA、CD2、CD3E、CD3G、CD40LG、CD6、CD7、CD79A、CD8B、CXCL11、CXCL13、CXCL9、HLA-DOB、IFNG、LAG3、LY9、PDCD1、TBX21、TIGIT、ZAP70、SLAMF7、CD96、PVR、STAT1、JAK1、JAK2、STAT2、IRF9、IGF2R、CD48、及びICOS；

20

(d) ITGAM、TLR4、IL1B、CSF1R、CSF3R、TLR2、TLR1、ITGAX、HCK、TLR8、SLC11A1、CD47、CD14、CLEC4E、CLEC7A、FCAR、FCN1、LILRA5、LILRB2、LYZ、NFA

30

M1、P2RY13、S100A8、S100A9、SERPINA1、SIRPA、SIRPB2、TREM1、CLEC5A、CSF1、CYBB、FCGR1A、MARCO、NLRP3、FPR1、FPR3、CCL3、DAB2、OLR1、C5AR1、TREM2、MRC1、及びCEBPB；

(e) BCL6B、CDH5、CLEC14A、CXorf36、EMCN、FAM124B、KDR、MMRN2、MYCT1、PALMD、ROBO4、SHE、TEK、及びTIE1；

(f) B2M、TAP1、TAP2、TAPBP、HLA-A、HLA-B、及びHLA-C；

(g) HLA-DRB5、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、及びHLA-DOA；

40

(h) STAT1、CXCL9、CXCL10、及びCXCL11；

(i) GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、及びGNLY；

(j) PSMB8、PSMB9、及びPSMB10；

(k) AXIN1、BAD、BAX、BBC3、及びBCL2L1；

(l) CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、及びCCL8；

(m) BNIP3、SLC2A1、PGK1、BNIP3L、P4HA1、ADM、PDK1、ALDOC、PLOD2、P4HA2、及びMXI1；

(n) MAGEA3、MAGEA6、MAGEA1、MAGEA12、MAGEA4、MAGEB2、MAGEC2、及びMAGEC1；

50

(o) AKT1、HIF1A、SLC2A1、HK2、TPI1、ENO1、LDHA、PFKFB3、PFKM、GOT1、GOT2、GLUD1、及びHK1；

(p) IFI16、IFI27、IFI35、IFIH1、IFIT1、IFIT2、IFITM1、IFITM2、IRF1、APOL6、TMEM140、PARP9、TRIM21、GBP1、DTX3L、PSMB9、OAS1、OAS2、ISG15、MX1、IFI6、IFIT3、IRF9、及びSTAT2；

(q) CXCL1、CXCL3、CXCL2、CCL20、AREG、FOSL1、CSF3、PTGS2、IER3、及びIL6；

ここで、遺伝子シグネチャー(a)～(q)の少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルの変化は、治療による処置に応答する可能性が高い患者を特定する。

10

【0111】

いくつかの実施態様において、患者は、活性化免疫療法などの治療による処置のために特定されるか、又は増殖遺伝子シグネチャーセット(すなわち、MKI67、CEP55、KIF2C、MELK、CENPF、EXO1、ANLN、RRM2、UBE2C、CCNB1、又はCDC20の1つ以上)中の1種以上の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルの上昇がある場合に、活性化免疫療法レジメンから利益を得る可能性があるとして選択される。他の実施態様において、患者は、抑制免疫療法による処置のために特定されるか、又は細胞障害性遺伝子シグネチャーセット(すなわち、GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、又はGNLYの1つ以上)中の1種以上の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルの減少がある場合に、抑制免疫療法から利益を得る可能性があるとして選択される。他の実施態様において、増殖及び細胞障害活性遺伝子セット中の1種以上の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルを決定することに加えて、表2～17に記載されるような遺伝子セットのいずれか1つの組み合わせにおける1種以上の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルを決定して、特定の免疫療法レジメン(例えば、活性化免疫療法レジメン又は抑制免疫療法レジメン)のための患者を特定することができる。任意選択的に、これらの方法は免疫療法レジメンを施す前に行われて、免疫療法への応答について投与前の予後を患者に提供する。

20

【0112】

本発明の別の実施態様において、以下を含む、被験体における癌処置の薬力学的活性をモニタリングするための方法が提供される：

30

(i) 治療で処置されている被験体から得られた生物学的試料中のシグネチャー(a)～(q)の少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルを測定すること；

(a) MKI67、CEP55、KIF2C、MELK、CENPF、EXO1、ANLN、RRM2、UBE2C、CCNB1、及びCDC20；

(b) FAP、COL6A3、ADAM12、OLFML2B、PDGFRB、及びLRRC32；

(c) CXCL10、CXCR3、CX3CL1、PRF1、GZMK、GZMB、CD27、IL2RG、KLRK1、CTLA4、GZMH、CD3D、KLRB1、KLRD1、LCK、CD5、IRF4、CD8A、CD38、EOMES、GZMM、GNLY、IFITM1、IDO1、MS4A1、GZMA、CD2、CD3E、CD3G、CD40LG、CD6、CD7、CD79A、CD8B、CXCL11、CXCL13、CXCL9、HLA-DOB、IFNG、LAG3、LY9、PDCD1、TBX21、TIGIT、ZAP70、SLAMF7、CD96、PVR、STAT1、JAK1、JAK2、STAT2、IRF9、IGF2R、CD48、及びICOS；

40

(d) ITGAM、TLR4、IL1B、CSF1R、CSF3R、TLR2、TLR1、ITGAX、HCK、TLR8、SLC11A1、CD47、CD14、CLEC4E、CLEC7A、FCAR、FCN1、LILRA5、LILRB2、LYZ、NFA M1、P2RY13、S100A8、S100A9、SERPINA1、SIRPA、SIRPB2、TREM1、CLEC5A、CSF1、CYBB、FCGR1A、MARCO、NLRP3、FPR1、FPR3、CCL3、DAB2、OLR1、C5AR1、T

50

REM2、MRC1、及びCEBPB；

(e) BCL6B、CDH5、CLEC14A、CXorf36、EMCN、FAM124B、KDR、MMRN2、MYCT1、PALMD、ROBO4、SHE、TEK、及びTIE1；

(f) B2M、TAP1、TAP2、TAPBP、HLA-A、HLA-B、及びHLA-C；

(g) HLA-DRB5、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、及びHLA-DOA；

(h) STAT1、CXCL9、CXCL10、及びCXCL11；

(i) GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、及びGNLY；

(j) PSMB8、PSMB9、及びPSMB10；

(k) AXIN1、BAD、BAX、BBC3、及びBCL2L1；

(l) CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、及びCCL8；

(m) BNIP3、SLC2A1、PGK1、BNIP3L、P4HA1、ADM、PDK1、ALDOC、PLOD2、P4HA2、及びMXI1；

(n) MAGEA3、MAGEA6、MAGEA1、MAGEA12、MAGEA4、MAGEB2、MAGEC2、及びMAGEC1；

(o) AKT1、HIF1A、SLC2A1、HK2、TPI1、ENO1、LDHA、PFKFB3、PFKM、GOT1、GOT2、GLUD1、及びHK1；

(p) IFI16、IFI27、IFI35、IFIH1、IFIT1、IFIT2、IFITM1、IFITM2、IRF1、APOL6、TMEM140、PARP9、TRIM21、GBP1、DTX3L、PSMB9、OAS1、OAS2、ISG15、MX1、IFI6、IFIT3、IRF9、及びSTAT2；

(q) CXCL1、CXCL3、CXCL2、CCL20、AREG、FOSL1、CSF3、PTGS2、IER3及びIL6；そして

(ii) 被験体から得られた試料中の1種以上の遺伝子の発現レベルに基づいて薬力学的活性を示すものとして処置を決定すること；

ここで、被験体から得られた試料中の1種以上の遺伝子の発現レベルの上昇又は低下は、治療の薬力学的活性を示す。

【0113】

いくつかの実施態様において、患者は、モニタリングを実施する臨床医又は技術者によって確立された所定の期間にわたってモニタリングされる。他の実施態様において、患者は、標準治療に従って所定の期間モニタリングされる。

【0114】

特定の実施態様において、表1からの任意の1つの特定の遺伝子シグネチャーセットにおける細胞遺伝子シグネチャー中の1種以上の遺伝子の発現レベルが決定される。別の実施態様において、表1からの2つの特定の遺伝子シグネチャーセットにおける細胞遺伝子シグネチャー中の1種以上の遺伝子の発現レベルが決定される。いくつかの実施態様において、2つの特定の遺伝子シグネチャーセットの組み合わせは、表1に列挙された任意の2つの遺伝子シグネチャーセットの1種以上の遺伝子を含む組み合わせを含むか、又はそれからなる。いくつかの実施態様において、2つの特定の遺伝子シグネチャーセットの組み合わせは、表1に列挙された任意の2つの遺伝子シグネチャーセットのすべての遺伝子を含む組み合わせを含むか、又はそれからなる。

【0115】

別の実施態様において、3つの特定の遺伝子シグネチャーセットにおける細胞遺伝子シグネチャー中の1種以上の遺伝子の発現レベルが決定される。いくつかの実施態様において、3つの特定の遺伝子シグネチャーセットの組み合わせは、表1に列挙された任意の3つの遺伝子シグネチャーセットの1種以上の遺伝子を含む組み合わせを含むか、又はそれからなる。いくつかの実施態様において、3つの特定の遺伝子シグネチャーセットの組み合わせは、表1に列挙された任意の3つの遺伝子シグネチャーセットのすべての遺伝子を

10

20

30

40

50

【 0 1 1 6 】

【 0 1 1 7 】

【 0 1 1 8 】

【 0 1 1 9 】

【 0 1 2 0 】

【 0 1 2 1 】

【 0 1 2 2 】

【 0 1 2 9 】

【 0 1 3 0 】

【 0 1 3 1 】

1つの具体的な実施態様において、本明細書に開示されるシグネチャー（a）～（q）の少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、又は少なくとも17個における少なくとも1種の遺伝子の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。典型的な実施態様において、本明細書に開示されるシグネチャー（a）～（q）の少なくとも1個における少なくとも2種の遺伝子の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。別の実施態様において、本明細書に開示されるシグネチャー（a）～（q）の少なくとも1つにおける少なくとも3種の遺伝子の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。別の実施態様において、本明細書に開示されるシグネチャー（a）～（q）の少なくとも1個における各遺伝子の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。別の実施態様において、本明細書に開示されるシグネチャー（a）～（q）の少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、少なくとも6個、少なくとも7個、少なくとも8個、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、又は少なくとも17個における少なくとも1種の遺伝子の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。別の実施態様において、本明細書に開示されるシグネチャー（a）～（q）のそれぞれにおける少なくとも1種の遺伝子

の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。

【0132】

1つの実施態様において、本明細書に開示されるシグネチャー(a)~(q)のそれぞれにおける各遺伝子の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。1つの実施態様において、本明細書に開示されるシグネチャー(a)~(q)のそれぞれにおける少なくとも1種の遺伝子の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。他の実施態様において、MKI67、CEP55、KIF2C、MELK、CENPF、EXO1、ANLN、RRM2、UBE2C、CCNB1、又はCDC20の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。いくつかの実施態様において、FAP、COL6A3、ADAM12、OLFML2B、PDGFRB、又はLRRC32の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。いくつかの実施態様において、CXCL10、CXCR3、CX3CL1、PRF1、GZMK、GZMB、CD27、IL2RG、KLRLK1、CTLA4、GZMH、CD3D、KLRLB1、KLRLD1、LCK、CD5、IRF4、CD8A、CD38、EOMES、GZMM、GNLY、IFITM1、IDO1、MS4A1、GZMA、CD2、CD3E、CD3G、CD40LG、CD6、CD7、CD79A、CD8B、CXCL11、CXCL13、CXCL9、HLA-DOB、IFNG、LAG3、LY9、PDCD1、TBX21、TIGIT、ZAP70、SLAMF7、CD96、PVR、STAT1、JAK1、JAK2、STAT2、IRF9、IGF2R、CD48、又はICOSの1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料で決定される。いくつかの実施態様において、ITGAM、TLR4、IL1B、CSF1R、CSF3R、TLR2、TLR1、ITGAX、HCK、TLR8、SLC11A1、CD47、CD14、CLEC4E、CLEC7A、FCAR、FCN1、LILRA5、LILRLB2、LYZ、NFAM1、P2RY13、S100A8、S100A9、SERPINA1、SIRPA、SIRPB2、TREM1、CLEC5A、CSF1、CYBB、FCGR1A、MARCO、NLRP3、FPR1、FPR3、CCL3、DAB2、OLR1、C5AR1、TREM2、MRC1、又はCEBPの1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料で決定される。いくつかの実施態様において、BCL6B、CDH5、CLEC14A、CXorf36、EMCN、FAM124B、KDR、MMRN2、MYCT1、PALMD、ROBO4、SHE、TEK、又はTIE1の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。いくつかの実施態様において、B2M、TAP1、TAP2、TAPBP、HLA-A、HLA-B、又はHLA-Cの1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。いくつかの実施態様において、HLA-DRB5、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、又はHLA-DOAの1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。いくつかの実施態様において、STAT1、CXCL9、CXCL10、又はCXCL11の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。いくつかの実施態様において、GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、又はGNLYの1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。いくつかの実施態様において、PSMB8、PSMB9、又はPSMB10の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。いくつかの実施態様において、AXIN1、BAD、BAX、BBC3、又はBCL2L1の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。いくつかの実施態様において、CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、又はCCL8の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。いくつかの実施態様において、BNIP3、SLC2A1、PGK1、BNIP3L、P4HA1、ADM、PDK1、ALDOC、PLOD2、P4HA2、又はMXI1の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。いくつかの実施態様において、MAGEA3、MAGEA6、MAGEA1、MAGEA12、MAGEA4、MAG

10

20

30

40

50

E B 2、M A G E C 2、又はM A G E C 1の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。いくつかの実施態様において、A K T 1、H I F 1 A、S L C 2 A 1、H K 2、T P I 1、E N O 1、L D H A、P F K F B 3、P F K M、G O T 1、G O T 2、G L U D 1、又はH K 1の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。いくつかの実施態様において、I F I 1 6、I F I 2 7、I F I 3 5、I F I H 1、I F I T 1、I F I T 2、I F I T M 1、I F I T M 2、I R F 1、A P O L 6、T M E M 1 4 0、P A R P 9、T R I M 2 1、G B P 1、D T X 3 L、P S M B 9、O A S 1、O A S 2、I S G 1 5、M X 1、I F I 6、I F I T 3、I R F 9、又はS T A T 2の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料で決定される。いくつかの実施態様において、C X C L 1、C X C L 3、C X C L 2、C C L 2 0、A R E G、F O S L 1、C S F 3、P T G S 2、I E R 3、又はI L 6の1種以上の発現レベルが、患者から得られた生物学的試料において決定される。

10

【0133】

1つの実施態様において、表1に記載された1種以上の遺伝子の発現レベルは、癌又は状態又は疾患などの本明細書に記載の生物学的プロセスに関連している。別の実施態様において、表1に記載された細胞遺伝子シグネチャーの少なくとも1つにおける1種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料が得られた患者の生物学的プロセスと相関している。いくつかの実施態様において、表1に記載された少なくともリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された1種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中のリンパ系細胞の存在又は存在量と相関している。いくつかの実施態様において、表1に記載された少なくとも骨髄系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された1種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中の骨髄系細胞の存在又は存在量と相関している。いくつかの実施態様において、表1に記載された少なくとも細胞増殖遺伝子シグネチャーに列挙された1種以上の遺伝子の発現レベルは、細胞増殖と相関している。いくつかの実施態様において、表1に記載された少なくともリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された1種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中のB細胞の存在又は存在量と相関している。いくつかの実施態様において、表1に記載された少なくともリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された1種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中のナチュラルキラー細胞の存在又は存在量と相関している。いくつかの実施態様において、表1に記載された少なくともリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された1種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中の同時刺激リガンドの存在又は存在量と相関している。いくつかの実施態様において、表1に記載された少なくともリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された1種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中の同時刺激受容体の存在又は存在量と相関している。いくつかの実施態様において、表1に記載された少なくともリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された1種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中のT細胞の存在又は存在量と相関している。いくつかの実施態様において、表1に記載された少なくとも骨髄系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された1種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中のマクロファージ細胞の存在又は存在量と相関している。

20

30

【0134】

いくつかの実施態様において、表1に記載された少なくとも骨髄系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された1種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中のM2マクロファージ細胞の存在又は存在量と相関している。いくつかの実施態様において、表1に記載された少なくとも骨髄系細胞遺伝子シグネチャー、骨髄系炎症遺伝子シグネチャー、又は炎症性ケモカイン遺伝子シグネチャーに列挙された1種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中の炎症性細胞の存在又は存在量と相関している。いくつかの実施態様において、表1に記載された少なくとも骨髄系細胞遺伝子シグネチャー又はリンパ球系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された1種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中のT細胞免疫遮断薬の存在と相関している。いくつかの実施態様において、表1に記載された少なくとも骨髄系細胞遺伝子シグネチャー又はリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された1種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中の抗原提示細胞（APC）免疫遮断薬の存

40

50

在と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくともインターフェロンガンマ遺伝子シグネチャー又はリンパ系細胞遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、T 細胞走化性と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくとも抗原プロセッシング機構 (APM) 細胞又は免疫プロテオソーム遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中の抗原プロセッシングの存在と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくとも細胞障害性細胞遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中の細胞溶解細胞の細胞溶解活性及び / 又は存在又は存在量と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくとも間質細胞遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中の活性線維芽細胞の存在又は存在量と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくとも MAGE 遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中の腫瘍進行の存在又は存在量と相関している。いくつかの実施態様において、少なくともインターフェロンガンマ遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、T 細胞走化性と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくともアポトーシス遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中のアポトーシスを受けている細胞の存在又は存在量と相関している。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくとも低酸素又は解糖活性遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、血管新生を開始し細胞代謝を調節して生物学的試料中の低酸素を克服する細胞の存在又は存在量と相関する。いくつかの実施態様において、表 1 に記載された少なくともインターフェロン下流遺伝子シグネチャーに列挙された 1 種以上の遺伝子の発現レベルは、生物学的試料中のインターフェロンを分泌する細胞の存在又は存在量と相関している。

10

20

30

40

50

【0135】

本明細書に開示される方法による、癌、状態、又は疾患に対する生物学的試料中の測定された相関は、生物学的試料が患者において得られた供給源に直接適用可能であることを理解されたい。例えば、少なくとも 1 種以上の遺伝子シグネチャー (表 1 から) からの 1 種以上の遺伝子又はバイオマーカーの発現が、腫瘍又は腫瘍微小環境から得られた生物学的試料において明確に同定された場合、生物学的試料が得られた腫瘍又は腫瘍微小環境における少なくとも 1 種以上の遺伝子シグネチャーからの 1 種以上の遺伝子又はバイオマーカーの発現に関して、同じ相関関係を作ることができる。

【0136】

1 つの実施態様において、MKI67、CEP55、KIF2C、MELK、CENPF、EXO1、ANLN、RRM2、UBE2C、CCNB1、又はCDC20の1種以上の発現レベルは、腫瘍増殖と相関している。別の実施態様において、FAP、COL6A3、ADAM12、OLFM12B、PDGFRB、又はLRRC32の1種以上の発現レベルは、生物学的試料の間質成分と相関している。別の実施態様において、CXCL10、CXCR3、CX3CL1、PRF1、GZMK、GZMB、CD27、IL2RG、KLRK1、CTLA4、GZMH、CD3D、KLRB1、KLRD1、LCK、CD5、IRF4、CD8A、CD38、EOMES、GZMM、GNLY、IFITM1、IDO1、MS4A1、GZMA、CD2、CD3E、CD3G、CD40LG、CD6、CD7、CD79A、CD8B、CXCL11、CXCL13、CXCL9、HLA-DOB、IFNG、LAG3、LY9、PDCD1、TBX21、TIGIT、ZAP70、SLAMF7、CD96、PVR、STAT1、JAK1、JAK2、STAT2、IRF9、IGF2R、CD48、又はICOSの1種以上の発現レベルは、生物学的試料中のリンパ系の存在量及び活性と相関している。別の実施態様において、ITGAM、TLR4、IL1B、CSF1R、CSF3R、TLR2、TLR1、ITGAX、HCK、TLR8、SLC11A1、CD47、CD14、CLEC4E、CLEC7A、FCAR、FCN1、LILRA5、LILRB2、LYZ、NFAM1、P2RY13、S100A8、S100A9、SERPINA1、SIRPA、SIRPB2、TR

EM1、CLEC5A、CSF1、CYBB、FCGR1A、MARCO、NLRP3、FPR1、FPR3、CCL3、DAB2、OLR1、C5AR1、TREM2、MRC1、又はCEBPの1種以上の発現レベルは、生物学的試料中の骨髄系の存在量及び活性と相関している。別の実施態様において、BCL6B、CDH5、CLEC14A、CXorf36、EMCN、FAM124B、KDR、MMRN2、MYCT1、PALMD、ROBO4、SHE、TEK、又はTIE1の1種以上の発現レベルは、生物学的試料中の内皮細胞の存在量と相関している。別の実施態様において、B2M、TAP1、TAP2、TAPBP、HLA-A、HLA-B、又はHLA-Cの1種以上の発現レベルは、腫瘍中の抗原提示及び/又はプロセッシングと相関している。別の実施態様において、HLA-DRB5、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQB1、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DMA、又はHLA-DOAの1種以上の発現レベルは、生物学的試料中のクラスII抗原提示の量と相関している。別の実施態様において、STAT1、CXCL9、CXCL10、又はCXCL11の1種以上の発現レベルは、生物学的試料中のインターフェロンガンマのシグナル伝達と相関している。別の実施態様において、GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、又はGNLYの1種以上の発現レベルは、生物学的試料中の細胞障害活性の量と相関している。別の実施態様において、PSMB8、PSMB9、又はPSMB10の1種以上の発現レベルは、生物学的試料中のプロテアソーム活性と相関している。別の実施態様において、AXIN1、BAD、BAX、BBC3、又はBCL2L1の1種以上の発現レベルは、生物学的試料中のアポトーシスと相関している。別の実施態様において、CCL2、CCL3、CCL4、CCL7、又はCCL8の1種以上の発現レベルは、骨髄系及びリンパ系細胞を生物学的試料に動員するシグナル伝達と相関している。別の実施態様において、BNIP3、SLC2A1、PGK1、BNIP3L、P4HA1、ADM、PDK1、ALDOC、PLOD2、P4HA2、又はMXI1の1種以上の発現レベルは、生物学的試料中の低酸素と相関している。別の実施態様において、MAGEA3、MAGEA6、MAGEA1、MAGEA12、MAGEA4、MAGEB2、MAGEC2、又はMAGEC1の1種以上の発現レベルは、生物学的試料中の黒色腫関連抗原の存在と相関している。別の実施態様において、AKT1、HIF1A、SLC2A1、HK2、TPI1、ENO1、LDHA、PFKFB3、PFKM、GOT1、GOT2、GLUD1、又はHK1の1種以上の発現レベルは、生物学的試料中の解糖と相関している。別の実施態様において、IFI16、IFI27、IFI35、IFIH1、IFIT1、IFIT2、IFITM1、IFITM2、IRF1、APOL6、TMEM140、PARP9、TRIM21、GBP1、DTX3L、PSMB9、OAS1、OAS2、ISG15、MX1、IFI6、IFIT3、IRF9、又はSTAT2の1種以上の発現レベルは、生体試料中のインターフェロンへの応答と相関している。別の実施態様において、CXCL1、CXCL3、CXCL2、CCL20、AREG、FOSL1、CSF3、PTGS2、IER3、又はIL6の1種以上の発現レベルは、生物学的試料中の骨髄由来サイトカイン及びケモカインの存在と相関している。

【0137】

任意選択的に、本方法は、遺伝子セット間の1種以上の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルの比を決定して、免疫療法による処置のための癌患者を、又は特定の免疫療法から利益を得る可能性がある癌患者をさらに同定することを含む。例えば、細胞障害活性遺伝子セット中の1種以上の細胞遺伝子シグネチャー（例えば、GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、又はGNLYの1つ以上）の発現レベルの比を、任意の腫瘍増殖セット中の1種以上の細胞遺伝子シグネチャー（例えば、MKI67、CEP55、KIF2C、MELK、CENPF、EXO1、ANLN、RRM2、UBE2C、CCNB1、又はCDC20の1つ以上）の発現レベルと比較して、患者を免疫療法で治療する必要があるかどうか、又は特定の免疫療法から利益を得る可能性があるかどうかを決定することができる。他の実施態様において、本方法は、癌患者（例えば、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、乳房浸潤癌、頸部扁平上皮癌、子宮頸部腺癌、胆管癌、結腸腺癌、リンパ系新生物びま

ん性大型B細胞リンパ腫、食道癌、多形性神経膠芽細胞腫、頭頸部扁平上皮癌、嫌色素性腎癌、腎明細胞癌、腎乳頭細胞癌、急性骨髄性白血病、脳低悪性度神経膠腫、肝細胞癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、中皮腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、膵臓腺癌、クロム親和性細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺癌、直腸腺癌、肉腫、皮膚黒色腫、胃腺癌、精巣生殖細胞腫瘍、甲状腺癌、胸腺腫、子宮癌肉腫、ぶどう膜黒色腫、乳癌、肺癌、リンパ腫、黒色腫、肝臓癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膀胱癌、腎癌、又は胃癌、神経内分泌癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、胆道癌、食道癌、肛門癌、唾液腺癌、外陰癌、又は子宮頸癌）からの試料中の、免疫細胞サブタイプの存在の比率（例えば、 T_{eff} 対 T_{reg} 、 T_{eff} 対B細胞、 T_{eff} 対NK細胞、 T_{eff} 対IB-T細胞、 T_{eff} 対免疫遮断APC、 T_{eff} 対炎症性細胞）を決定することを含む。

10

【0138】

細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルは、免疫細胞遺伝子シグネチャー（例えば、表1のリンパ系、細胞障害性、MHC2、又はインターフェロンガンマ遺伝子シグネチャー）に特異的な抗体を使用する免疫組織化学的（「IHC」）方法を含む、患者試料中の特定のタンパク質レベルの測定に適した当技術分野で知られている任意の方法によって評価することができる。そのような方法は周知であり、当技術分野で日常的に行われており、対応する市販の抗体及び/又はキットが容易に入手可能である。1つの実施態様において、本発明のマーカー/指標タンパク質の発現レベルは、抗体又はキット製造業者の試薬及び/又はプロトコール推奨を使用して評価される。当業者はまた、IHC法によって本明細書に開示される細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルを決定するためのさらなる手段を知っているであろう。

20

【0139】

1つの実施態様において、細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルは、NanoString Technologies（登録商標）からのnCounter（登録商標）システム及び方法（US2003/0013091、US2007/0166708、US2010/0015607、US2010/0261026、US2010/0262374、US2010/0112710、US2010/0047924、US2014/0371088、US2011/0086774、及びWO2017/015099に記載されている）を、標的タンパク質及び/又は標的核酸を同定するための好ましい手段として使用することによって評価され得る。NanoString Technologies（登録商標）からのnCounterカウンタ（登録商標）システム及び方法により、複数（800以上）の異なる標的タンパク質及び/又は標的核酸の同時多重同定が可能になる。

30

【0140】

一緒に、第1の目的の領域（例えば、組織タイプ、細胞タイプ（正常及び異常細胞を含む）、及び細胞内の部分細胞構造）に存在する標的タンパク質及び/又は標的核酸の本体と存在量、及び第2の目的の領域又はより多くの目的の領域に存在する標的タンパク質及び/又は標的核酸の本体と存在量の比較を行うことができる。

【0141】

nCounter（登録商標）デジタル多重免疫組織化学（IHC）アッセイ（WO2017/015099を参照）は、集束されたスルーオブジェクトUV（例えば、約365nm）露光を使用して組織の個別の領域から放出される光切断可能なオリゴヌクレオチドタグに結合された抗体に、依存する。切断されたタグはnCounter（登録商標）アッセイで定量され、カウントは組織の位置に返されて、タンパク質の存在量の空間的に分解されたデジタルプロファイルが得られる。タンパク質検出は、光切断可能なオリゴヌクレオチドタグを含む核酸プローブを使用する核酸検出アッセイと一緒に、又はそれとは別に行うことができる。従って、このアッセイは、タンパク質の存在量の空間的に分解されたデジタルプロファイル、タンパク質及び核酸の存在量の空間的に分解されたデジタルプロファイル、又は核酸の存在量の空間的に分解されたデジタルプロファイルを提供することができる。

40

【0142】

50

このアッセイの利点には、特に限定されるものではないが、高感度（例えば、約 1 ~ 4 個の細胞）、広いダイナミックレンジ（ $> 10^5$ ）を備えたすべてのデジタルカウント、高度に多重化された（例えば、30 個の標的から、機器の変更なしで、800 個の標的までスケールアップ可能）、シンプルなワークフロー、FFPE との互換性、2 次抗体（タンパク質検出用）や増幅試薬なし、及び臨床アッセイの可能性が含まれる。

【0143】

従って、本発明の 1 種以上のバイオマーカー / 指標の発現レベルは、過度の負担なしに当業者によって日常的かつ再現可能に決定することができる。しかしながら、正確で再現性のある結果を確実にするために、本発明はまた、試験手順の検証を確実にすることができる専用の実験室での患者試料の試験も包含する。

10

【0144】

さらに、本発明の 1 種以上のバイオマーカー / 指標の発現レベルは、任意の賢明な方法を使用して標準化することができる。例えば、表 1 の遺伝子シグネチャーのいずれかにおける遺伝子の発現レベルは、ハウスキーピング遺伝子に対して標準化され得る。有用なハウスキーピング遺伝子には、その ABCF1、NRDE2、G6PD、OAZ1、POLR2A、SDHA、STK11IP、TBC1D10B、TBP、UBB、及び ZBTB34 サブセットの組み合わせが含まれる。表 1 の遺伝子シグネチャーのいずれかの遺伝子の発現レベルを標準化できるハウスキーピング遺伝子の有用なサブセットは、ABCF1、NRDE2、G6PD、OAZ1、POLR2A、SDHA、STK11IP、TBC1D10B、TBP、及び UBB である。

20

【0145】

好ましくは、細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルは、癌細胞を含むか又は含むことが疑われる生物学的試料において評価される。試料は、例えば、癌（例えば、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、胃癌、肝臓癌、黒色腫、肺癌（例えば非小細胞肺癌）、卵巣癌、又は腎細胞癌）に罹患しているか、罹患している疑いがあるか、又は罹患していると診断された患者から得られた組織切除物、組織生検、又は転移性病変であり得る。好ましくは、試料は、組織の試料、腫瘍の切除物又は生検試料、既知の又は疑われる転移性癌病変又は切片、又は循環性癌細胞を含むことが知られているか又は疑われる血液試料、例えば末梢血試料である。試料は、癌細胞（すなわち腫瘍細胞）と非癌性細胞の両方を含むことができ、特定の実施態様において、癌性細胞と非癌性細胞の両方を含む。間質成分中の遺伝子発現の決定を含む本発明の実施態様において、試料は、癌 / 腫瘍細胞、及び例えば癌 / 腫瘍細胞に関連する非癌性細胞（例えば、腫瘍関連線維芽細胞、内皮細胞、ペリサイト、細胞外マトリックス、及び / 又はさまざまなクラスの白血球）の両方を含む。他の実施態様において、当業者、例えば病理医は、癌細胞を非癌性細胞（例えば間質細胞、内皮細胞）から容易に識別することができる。組織切除物、生検、及び体液を含む生物学的試料、例えば癌 / 腫瘍細胞を含む血液試料を取得する方法は、当技術分野でよく知られている。いくつかの実施態様において、患者から得られた試料は採取後、免疫療法又は他の処置レジメン若しくは治療法、例えば癌の治療又はその症状の管理若しくは改善のための化学療法又は放射線療法が開始される。従っていくつかの実施態様において、試料は採取後、免疫療法剤又は他の薬剤の投与、又は免疫療法又は他の処置レジメンが開始される。

30

40

【0146】

ウエスタンブロッティング及び ELISA ベースの検出などの、1 種以上の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルを評価するための免疫組織化学的方法もまた、本発明の方法において使用され得る。当技術分野で理解されているように、本発明のバイオマーカー / 指標タンパク質の発現レベルはまた、mRNA レベルで、当技術分野で知られている任意の適切な方法、例えばノーザンブロッティング、リアルタイム PCR、及び RTPCR によって評価され得る。免疫組織化学的及び mRNA ベースの検出方法及びシステムは当技術分野でよく知られており、Lottspeich (Bioanalytik, Spektrum Akademischer Verlag, 1998) 又は Sambrook and Russell (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, CSH Press, Cold Spring Harbor, N.Y., U.S.A., 2001) などの標準的な教科書から推測することが

50

できる。記載された方法は、癌の進行期であると診断された集団で確立された対照レベルと比較して、患者又は患者の群における細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルを決定するために、特に有用である。本明細書に記載の検出方法で使用するために、当業者は、本発明に含まれるポリペプチド又はオリゴヌクレオチドを標識する能力を有する。当技術分野で日常的に行われているように、mRNAレベルの検出に使用するためのハイブリダイゼーションプローブ及び／又はIHC法で使用するための抗体又は抗体断片は、当技術分野で知られている標準的な方法に従って標識及び視覚化することができる。一般的に使用されるシステムの非限定的な例には、放射性標識物、酵素標識物、蛍光タグ、ビオチン-アビジン複合体、化学発光などの使用が含まれる。

【0147】

表1に列挙された1種以上の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルはまた、免疫凝集、免疫沈降（例えば免疫拡散、免疫電気泳動、免疫固定）、ウエスタンブロッティング法（例えば、インサイチュ免疫組織化学、インサイチュ免疫細胞化学、親和性クロマトグラフィー、酵素イムノアッセイ）などを利用することによって、タンパク質レベルで決定することができる。精製されたポリペプチドの量はまた、物理的方法、例えば測光法によって決定することができる。混合物中の特定のポリペプチドを定量する方法は通常、例えば抗体の特異的結合に依存している。

【0148】

上記のように、本発明によるバイオマーカー／指標タンパク質の発現レベルはまた、細胞遺伝子シグネチャーをコードする対応する遺伝子の発現の上昇又は低下に反映され得る。従って、対応する遺伝子の発現を評価するために、翻訳前の遺伝子産物（例えば、スプライシングされた、スプライシングされていない、又は部分的にスプライシングされたmRNA）の定量的評価を行うことができる。当業者は、この文脈で使用される標準的な方法を知っているか、又は標準的な教科書（例えば、Sambrook, 2001）から、これらの方法を推測することができる。例えば、本明細書に記載の1種以上の細胞遺伝子シグネチャーをコードするmRNAのそれぞれの濃度／量に関する定量的データは、ノーザンブロット、リアルタイムPCRなどによって得ることができる。

【0149】

治療方法

【0150】

本発明は、癌、状態、又は疾患を有する患者に標的療法を施すための方法を提供し、ここで標的療法は、免疫療法、化学療法、細胞ベースの療法（例えばCAR-T細胞）、放射線、又は他のタイプの治療、又は当技術分野で利用可能なこれらの組み合わせであり得る。

【0151】

本発明はさらに、癌（例えば、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、乳房浸潤癌、頸部扁平上皮癌、子宮頸部腺癌、胆管癌、結腸腺癌、リンパ系新生物びまん性大型B細胞リンパ腫、食道癌、多形性神経膠芽細胞腫、頭頸部扁平上皮癌、嫌色素性腎癌、腎明細胞癌、腎乳頭細胞癌、急性骨髄性白血病、脳低悪性度神経膠腫、肝細胞癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、中皮腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、膵臓腺癌、クロム親和性細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺癌、直腸腺癌、肉腫、皮膚黒色腫、胃腺癌、精巣生殖細胞腫瘍、甲状腺癌、胸腺腫、子宮癌肉腫、ぶどう膜黒色腫、乳癌、肺癌、リンパ腫、黒色腫、肝臓癌、結腸直腸癌、卵巣癌、膀胱癌、腎癌、又は胃癌、神経内分泌癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、甲状腺癌、子宮内膜癌、胆道癌、食道癌、肛門癌、唾液腺癌、外陰癌、又は子宮頸癌）を有する患者が、本明細書に開示されるいずれかの遺伝子セットの1種以上の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルに変化があると判断された場合に、患者に活性化又は抑制免疫療法を施すための方法を提供する。1つの実施態様において、本発明の方法は、患者が治療に回答する可能性が高いことを患者に通知する工程を含む。別の実施態様において、本発明の方法は、特定の治療的処置を患者に推奨する工程を含む。他の実施態様において、本発明の方法は、患者が治療から利益を得ることができると判断された場合に、患者に治療を施

10

20

30

40

50

す工程をさらに含む。

【0152】

1つの実施態様において、細胞障害性遺伝子セットにおける1種以上の細胞遺伝子シグネチャー（すなわち、GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、GNLYの1種以上）の発現レベルの上昇がある場合、患者に活性化免疫療法が施される。他の実施態様において、細胞障害性遺伝子セットにおける1種以上の細胞遺伝子シグネチャー（すなわち、GZMA、GZMB、GZMH、PRF1、GNLYの1種以上）の発現レベルの減少がある場合、患者は抑制免疫療法が施される。他の実施態様において、リンパ系及び/又は細胞障害性遺伝子セットにおける1種以上の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルを決定することに加えて、表2～17に記載された遺伝子セットのいずれか1つの組み合わせにおける1種以上の細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルは、特定の免疫療法レジメン（例えば、活性化免疫療法レジメン又は抑制免疫療法レジメン）を患者に施す前に、決定することができる。

10

【0153】

いくつかの実施態様において、活性化免疫療法は、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせを含む。具体的な実施態様においてアゴニストは、癌を有する患者の免疫応答又は機能を増加、増強、又は刺激する。いくつかの実施態様においてアゴニストは、リガンド（例えば、T細胞受容体リガンド）の発現及び/又は活性を調節し、及び/又はリガンドとその免疫受容体との相互作用を増加又は刺激し、及び/又は免疫受容体へのリガンド結合によって媒介される細胞内シグナル伝達を増加又は刺激する。他の実施態様において、抑制免疫療法は、CTLA4、PD-1軸、TIM3、BTLA、VISTA、LAG3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、あるいはこれらの組み合わせを含む。具体的な実施態様においてアンタゴニストは、リガンド（例えばT細胞受容体リガンド）とその免疫受容体との相互作用を阻害及び/又は遮断する薬剤であるか、又はリガンド及び/又は受容体の発現及び/又は活性のアンタゴニストであるか、又はその免疫受容体を有するリガンド（例えばT細胞受容体リガンド）によって媒介される細胞内シグナル伝達を遮断する薬剤である。

20

【0154】

いくつかの実施態様において、本発明の方法は、活性化免疫療法（例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせ）、又は抑制免疫療法（例えば、CTLA4、PD-1軸、TIM3、BTLA、VISTA、LAG3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はその組み合わせ）を、追加の治療とともに施すことをさらに含む。追加の治療は、放射線療法、外科手術、化学療法、遺伝子治療、DNA療法、ウイルス療法、RNA療法、骨髄移植、ナノ療法、モノクローナル抗体療法、又はこれらの組み合わせであり得る。追加の治療は、アジュバント療法又はネオアジュバント療法の形態であり得る。いくつかの実施態様において、追加の治療は、副作用制限剤（例えば、処置の副作用の発生及び/又は重症度を軽減することを目的とする薬剤、例えば抗悪心剤）の投与である。いくつかの実施態様において、追加の治療は放射線療法である。いくつかの実施態様において、追加の治療は外科手術である。いくつかの実施態様において、追加の治療は、上記に記載された化学療法剤の1種以上であり得る。例えば、これらの方法は、活性化免疫療法（例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせ）、又は抑制免疫療法（例えば、CTLA4、PD-1軸、TIM3、BTLA、VISTA、LAG3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ）を、以下でさらに

30

40

50

説明するように、１種以上の追加の化学療法剤（例えば、カルボプラチン及び／又はパクリタキセル）とともに施すことを含む。場合により１種以上の化学療法剤（例えば、カルボプラチン及び／又はパクリタキセル）と組み合わせた免疫療法は、好ましくは、無増悪生存期間（PFS）及び／又は全生存期間（OS）を含む生存期間を延長及び／又は改善する。１つの実施態様において、免疫療法は、処置されている癌に対して承認された抗腫瘍剤又は標準治療を施すことによって達成される生存よりも、少なくとも約２０％長く生存を延長する。

【０１５５】

１つの追加の実施態様において、免疫療法は、チェックポイント阻害剤、キメラ抗原受容体Ｔ細胞療法、腫瘍溶解性ワクチン、サイトカインアゴニスト又はサイトカインアンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ、又は当技術分野で利用可能な任意の他の免疫療法を含む。

10

【０１５６】

腫瘍溶解性ウイルス療法は、癌細胞に選択的に感染して死滅させる溶解性ウイルスの使用に関する。腫瘍溶解性ウイルスは、任意の腫瘍溶解性ウイルスであり得る。好ましくは、それは複製能力のあるウイルスであり、少なくとも標的腫瘍細胞において複製能力を有する。いくつかの実施態様において、腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍溶解性単純ヘルペスウイルス、腫瘍溶解性レオウイルス、腫瘍溶解性ワクシニアウイルス、腫瘍溶解性アデノウイルス、腫瘍溶解性ニューカッスル病ウイルス、腫瘍溶解性コクサッキーウイルス、腫瘍溶解性麻疹ウイルスの１つから選択される。腫瘍溶解性ウイルスは、好ましくは選択的な方法で癌細胞を溶解する（腫瘍溶解性）ウイルスである。非分裂細胞よりも分裂細胞で選択的に複製するウイルスは、しばしば腫瘍溶解性である。腫瘍溶解性ウイルスは当技術分野でよく知られており、Molecular Therapy Vol.18 No.2 Feb 2010 pg. 233-234の総説があり、WO 2014/053852にも記載されている。

20

【０１５７】

活性化免疫療法は、チェックポイント阻害剤の使用をさらに含み得る。チェックポイント阻害剤は当技術分野で容易に入手可能であり、特に限定されるものではないが、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、PD-L2阻害剤、又はこれらの組み合わせが含まれる。

【０１５８】

さらに、本発明の方法に従って、それを必要とする患者に提供される免疫療法は、サイトカインアゴニスト又はサイトカインアンタゴニスト、すなわちインターフェロン、IL-2、GM-CSF、IL-17E、IL-6、IL-1a、IL-12、TFGB2、IL-15、IL-3、IL-13、IL-2R、IL-21、IL-4R、IL-7、M-CSF、MIF、ミオスタチン、IL-10、IL-24、CEA、IL-11、IL-9、IL-15、IL-2Ra、TNF、又はこれらの組み合わせのアゴニスト又はアンタゴニストである、サイトカインアゴニスト又はアンタゴニストを提供することを含む。

30

【０１５９】

癌（例えば、本明細書に開示される癌）の予防又は治療のために、本明細書に開示されるアゴニスト（例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせ）、又はアンタゴニスト（例えば、CTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ）の用量は、上記で定義されたように、治療される癌のタイプ、癌の重症度及び経過、抗体が予防目的又は治療目的で投与されるかどうか、以前の治療、患者の病歴と薬剤に対する応答、及び主治医の裁量に依存する。

40

【０１６０】

１つの実施態様において、固定用量のアゴニスト（例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD

50

276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせ）又はアンタゴニスト（例えば、CTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ）が投与される。固定用量は、患者に、一度に又は一連の処置にわたって適切に投与され得る。固定用量が投与される場合、好ましくはそれは約20mg～約2000mgの範囲である。例えば固定用量は、約420mg、約525mg、約840mg、又は約1050mgのアゴニスト（例えば、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、ICOS、HVEM、NKG2D、MICA、又は2B4アゴニスト、又はこれらの組み合わせ）又はアンタゴニスト（例えば、CTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ）でもよい。一連の用量が投与される場合、これらは、例えばほぼ毎週、約2週間ごと、約3週間ごと、又は約4週間ごとごとに投与され得るが、好ましくは約3週間ごとに投与される。固定用量は、例えば、疾患の進行、有害事象、又は医師によって決定される他の時間まで、投与され続けることができる。例えば、約2、3、又は4から、最大約17回以上、固定用量を投与することができる。

10

【0161】

1つの実施態様において、1つ以上の負荷用量のアゴニスト（例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト又はこれらの組み合わせ）又はアンタゴニスト（例えば、CTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ）が投与され、続いて1つ以上の維持用量が投与される。別の実施態様において、複数回の同じ用量が患者に投与される。

20

【0162】

アゴニスト（例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせ）又はアンタゴニスト（例えば、CTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ）は、単一の抗腫瘍剤として投与され得るが、患者は任意選択的に、アゴニスト（例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせ）又はアンタゴニスト（例えば、CTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ）と、1つ以上の（追加の）化学療法剤との組合せで処置される。本明細書における例示的な化学療法剤には、ゲムシタビン、カルボプラチン、オキサリプラチン、イリノテカン、フルオロピリミジン（例えば5-FU）、パクリタキセル（例えばnab-パクリタキセル）、ドセタキセル、トポテカン、カペシタビン、テモゾロミド、インターフェロンアルファ、及び/又はリポソームドキソルビシン（例えばベグ化リポソームドキソルビシン）が含まれる。併用投与には、別々の製剤又は単一の医薬製剤を使用する同時投与又は共同投与、及びいずれかの順序での連続投与が含まれ、ここで好ましくは、両方（又はすべて）の活性剤が同時にそれらの生物活性を発揮する期間がある。従って化学療法剤は、アゴニスト（例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせ）又はアンタゴニスト（例えば、CTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ）と、1つ以上の（追加の）化学療法剤との組合せで処置される。

30

40

50

G I T、又はC D 2 2 6 アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ)の投与の前又は後に、投与することができる。この実施態様において、化学療法剤の少なくとも1回の投与と、アゴニスト(例えば、G I T R、O X 4 0、T I M 3、L A G 3、K I R、C D 2 8、C D 1 3 7、C D 2 7、C D 4 0、C D 7 0、C D 2 7 6、I C O S、H V E M、N K G 2 D、N K G 2 A、M I C A、2 B 4、又は4 1 B B アゴニスト、又はこれらの組み合わせ)又はアンタゴニスト(例えば、C T L A - 4、P D - 1 軸、T I M - 3、B T L A、V I S T A、L A G - 3、B 7 H 4、C D 9 6、T I G I T、又はC D 2 2 6 アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ)の少なくとも1回の投与の間のタイミングは、好ましくは約1ヶ月以下(3週間、2週間、1週間、6日、5日、4日、3日、2日、1日)である。あるいは、化学療法剤と、アゴニスト(例えば、G I T R、O X 4 0、T I M 3、L A G 3、K I R、C D 2 8、C D 1 3 7、C D 2 7、C D 4 0、C D 7 0、C D 2 7 6、I C O S、H V E M、N K G 2 D、N K G 2 A、M I C A、2 B 4、又は4 1 B B アゴニスト、又はこれらの組み合わせ)又はアンタゴニスト(例えば、C T L A - 4、P D - 1 軸、T I M - 3、B T L A、V I S T A、L A G - 3、B 7 H 4、C D 9 6、T I G I T、又はC D 2 2 6 アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ)は、単一の製剤又は別々の製剤で、患者に同時に投与される。化学療法剤(例えば、カルボプラチン及び/又はパクリタキセル)と、アゴニスト(例えば、G I T R、O X 4 0、T I M 3、L A G 3、K I R、C D 2 8、C D 1 3 7、C D 2 7、C D 4 0、C D 7 0、C D 2 7 6、I C O S、H V E M、N K G 2 D、N K G 2 A、M I C A、2 B 4、又は4 1 B B アゴニスト、又はこれらの組み合わせ)又はアンタゴニスト(例えば、C T L A - 4、P D - 1 軸、T I M - 3、B T L A、V I S T A、L A G - 3、B 7 H 4、C D 9 6、T I G I T、又はC D 2 2 6 アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ)の組合せを用いる処置は、相乗的な、又は相加的よりも大きな治療的利益を、患者にもたらし得る。

【0163】

例えば卵巣癌の治療に、アゴニスト(例えば、G I T R、O X 4 0、T I M 3、L A G 3、K I R、C D 2 8、C D 1 3 7、C D 2 7、C D 4 0、C D 7 0、C D 2 7 6、I C O S、H V E M、N K G 2 D、N K G 2 A、M I C A、2 B 4、又は4 1 B B アゴニスト、又はこれらの組み合わせ)又はアンタゴニスト(例えば、C T L A - 4、P D - 1 軸、T I M - 3、B T L A、V I S T A、L A G - 3、B 7 H 4、C D 9 6、T I G I T、又はC D 2 2 6 アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ)と組み合わせるための特に望ましい化学療法剤には、白金化合物(例えばカルボプラチン)、タキソール、例えばパクリタキセル又はドセタキセル、トポテカン、又はリボソームドキシソルピシンなどの化学療法剤が含まれる。

【0164】

例えば乳癌の治療に、アゴニスト(例えば、G I T R、O X 4 0、T I M 3、L A G 3、K I R、C D 2 8、C D 1 3 7、C D 2 7、C D 4 0、C D 7 0、C D 2 7 6、I C O S、H V E M、N K G 2 D、N K G 2 A、M I C A、2 B 4、又は4 1 B B アゴニスト、又はこれらの組み合わせ)又はアンタゴニスト(例えば、C T L A - 4、P D - 1 軸、T I M - 3、B T L A、V I S T A、L A G - 3、B 7 H 4、C D 9 6、T I G I T、又はC D 2 2 6 アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ)と組み合わせるための特に望ましい化学療法剤には、カペシタビン、及びタキソール、例えばパクリタキセル(例えばn a b - パクリタキセル)又はドセタキセルなどの化学療法剤が含まれる。

【0165】

例えば結腸直腸癌の治療に、アゴニスト(例えば、G I T R、O X 4 0、T I M 3、L A G 3、K I R、C D 2 8、C D 1 3 7、C D 2 7、C D 4 0、C D 7 0、C D 2 7 6、I C O S、H V E M、N K G 2 D、N K G 2 A、M I C A、2 B 4、又は4 1 B B アゴニスト、又はこれらの組み合わせ)又はアンタゴニスト(例えば、C T L A - 4、P D - 1 軸、T I M - 3、B T L A、V I S T A、L A G - 3、B 7 H 4、C D 9 6、T I G I T、又はC D 2 2 6 アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ)と組み合わせるための特に望ましい化学療法剤には、フルオロピリミジン(例えば5 - F U)、パクリタキセル、シ

10

20

30

40

50

スプラチン、トポテカン、イリノテカン、フルオロピリミジン - オキサリプラチン、フルオロピリミジン - イリノテカン、FOLFOLX 4 (5 - FU、レコボリン、オキサリプラチン) 及びIFL (イリノテカン、5 - FU、ロイコボリン) などの化学療法剤が含まれる。

【0166】

例えば腎細胞癌の治療に、アゴニスト (例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせ) 又はアンタゴニスト (例えば、CTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ) と組み合わせるための特に望ましい化学療法剤には、インターフェロン - アルファ2aなどの化学療法剤が含まれる。

10

【0167】

化学療法剤は、投与される場合、通常そのために知られている用量で投与されるか、又は、薬物の併用作用又は化学療法剤の投与に起因する負の副作用のために任意選択的に低下される。そのような化学療法剤の調製及び投与スケジュールは、製造業者の説明書に従って、又は熟練した医師によって経験的に決められているように、使用することができる。化学療法剤がパクリタキセルである場合、それは、好ましくは約130mg/m² ~ 200mg/m² (例えば約175mg/m²) の用量で、例えば3時間にわたって、3週間に1回投与される。化学療法剤がカルボプラチンである場合、それは好ましくは、患者の既存の腎機能又は腎機能と所望の血小板最低値に基づいてカルバート (Calvert) 式を使用して、カルボプラチンの用量を計算することによって投与される。腎排泄は、カルボプラチンの主要な排泄経路である。体表面積に基づく経験的用量計算と比較して、この投与式の使用は、そうでなければ過少投与 (平均以上の腎機能を有する患者において) 又は過剰投与 (腎機能障害を有する患者において) のいずれかをもたらす可能性のある治療前腎機能における患者の変動の補償を可能にする。単剤カルボプラチンを使用する4 ~ 6mg/mL/分の目標AUCは、以前治療を受けた患者に最も適切な用量範囲を提供するようである。アゴニスト (例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせ) 又はアンタゴニスト (例えば、CTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ) と化学療法剤とは別に、他の治療レジメンを組み合わせることができる。例えば、第2 (第3、第4など) の化学療法剤を投与してもよく、ここで第2の化学療法剤は、代謝拮抗剤化学療法剤、又は代謝拮抗剤ではない化学療法剤である。例えば、第2の化学療法剤は、タキサン (パクリタキセル又はドセタキセルなど)、カペシタビン、又は白金ベースの化学療法剤 (カルボプラチン、シスプラチン、又はオキサリプラチンなど)、アントラサイクリン (リボソームドキシソルピシンを含むドキシソルピシンなど)、トポテカン、ペメトレキセド、ピンカアルカロイド (ビノレルビンなど)、及びTLK286であり得る。

20

30

40

【0168】

異なる化学療法剤の「カクテル」を投与することができる。

【0169】

アゴニスト (例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせ) 又はアンタゴニスト (例えば、CTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ)、及び/又は化学療法剤と組合せることができる他の治療薬には、以下の任意の1種以上が含まれる: HER阻害剤、HER二量体化阻害剤 (例

50

例えば、トラスツズマブなどの増殖阻害性HER2抗体、又は7C2、7F3などのHER2過剰発現細胞のアポトーシスを誘導するHER2抗体、又はそのヒト化変種)；異なる腫瘍関連抗原に対する抗体、例えばEGFR、HER3、HER4；抗ホルモン化合物、例えばタモキシフェンなどの抗エストロゲン化合物、又はアロマターゼ阻害剤；心臓保護剤(治療に関連する心筋機能障害を予防又は軽減するため)；サイトカイン；EGFRを標的とした薬剤(例えばTARCEVA(登録商標)、IRESSA(登録商標)、又はセツキシマブ)；チロシンキナーゼ阻害剤；COX阻害剤(例えば、COX-1又はCOX-2阻害剤)；非ステロイド性抗炎症薬、セレコキシブ(CELEBREX(登録商標))；ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(例えば、Johnson andJohnsonから入手可能なチピファルニブ/ZARNESTRA(登録商標) R115777、又はSchering-Ploughから入手可能なロナファルニブSCH66336)；癌胎児性タンパク質CA125に結合する抗体、例えばオレゴボマブ(MoAb B43.13)；HER2ワクチン(PharmexiaのHER2AutoVacワクチン、又はDendreonのAPC8024タンパク質ワクチン、又はGSK/CorixaのHER2ペプチドワクチン)；別のHER標的療法(例えばトラスツズマブ、セツキシマブ、ABX-EGF、EMD7200、ゲフィチニブ、エルロチニブ、CP724714、CM033、GW572016、IMC-11F8、TAK165など)；Raf及び/又はras阻害剤(例えば、WO2003/86467を参照)；ドキソルビシンHCIRiポソーム注射(DOXIL(登録商標))；トポテカンなどのトポイソメラーゼ1阻害剤；タキサン；ラパチニブ/GW572016などのHER2及びEGFR2重チロシンキナーゼ阻害剤；TLK286(TELCYTA(登録商標))；EMD-7200；セロトニン拮抗薬、ステロイド、ベンゾジアゼピンなどの吐き気を治療する薬剤；局所又は経口抗生物質を含む、皮膚の発疹を予防又は治療する薬剤又は標準的なニキビ療法；下痢を治療又は予防する薬剤；体温低下薬、例えばアセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン、又はメペリジン；造血成長因子など。

【0170】

上記の同時投与された薬剤のいずれかに適切な投与量は、現在使用されているものであり、薬剤と、アゴニスト(例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせ)又はアンタゴニスト(例えば、CTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ)との併用作用(相乗作用)のために低下させることができる。上記の治療計画に加えて、患者は、腫瘍及び/又は癌細胞の外科的除去及び/又は放射線療法を受けることができる。

【0171】

アゴニスト(例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせ)又はアンタゴニスト(例えば、CTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ)が抗体である場合、投与される抗体は好ましくは裸の抗体である。投与されるアゴニスト(例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせ)又はアンタゴニスト(例えば、CTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ)は、細胞障害剤と結合され得る。好ましくは、結合体及び/又はそれが結合する抗原は細胞によって内在化され、それが結合する癌細胞を死滅させる際の結合体の治療効果の上昇をもたらす。好ましい実施態様において、細胞障害剤は、癌細胞内の核酸を標的とするか又は妨害する。そのような細胞障害

10

20

30

40

50

剤の例には、メイタンシノイド、カリケアマイシン、リボヌクレアーゼ、及びDNAエンドヌクレアーゼが含まれる。

【0172】

アゴニスト（例えば、GITR、OX40、TIM3、LAG3、KIR、CD28、CD137、CD27、CD40、CD70、CD276、ICOS、HVEM、NKG2D、NKG2A、MICA、2B4、又は41BBアゴニスト、又はこれらの組み合わせ）又はアンタゴニスト（例えば、CTLA-4、PD-1軸、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7H4、CD96、TIGIT、又はCD226アンタゴニスト、又はこれらの組み合わせ）を、遺伝子治療によって投与することができる。例えば、細胞内抗体を生成するための遺伝子治療の使用に関して、1996年3月14日に公開されたWO96/07321を参照されたい。核酸（任意選択的にベクターに含まれる）を患者の細胞に取り込むには、インビボ及びエクスビボの2つの主要なアプローチがある。インビボ送達の場合、核酸は通常、抗体が必要とされる部位で、患者に直接注射される。エクスビボ処置の場合、患者の細胞が取り出され、これらの単離された細胞に核酸が導入され、修飾された細胞が、直接又は例えば患者に移植される多孔質膜内にカプセル化されて、患者に投与される（例えば、米国特許第4,892,538号及び第5,283,187号参照）。核酸を生細胞に導入するために利用できるさまざまな技術がある。その技術は、核酸がインビトロで培養細胞に移されるか、又は意図された宿主の細胞においてインビボで移されるかによって異なる。インビトロでの哺乳動物細胞への核酸の移入に適した技術には、リボソームの使用、電気穿孔法、微量注入法、細胞融合、DEAE-デキストラン、リン酸カルシウム沈殿法などが含まれる。遺伝子のエクスビボ送達に一般的に使用されるベクターは、レトロウイルスである。現在好ましいインビボ核酸導入技術には、ウイルスベクター（例えば、アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス、又はアデノ随伴ウイルス）及び脂質ベースのシステム（脂質を介した遺伝子の導入に有用な脂質は例えばDOTMA、DOPE、及びDC-Choiである）によるトランスフェクションが含まれる。状況によっては、標的細胞を標的とする薬剤、例えば細胞表面膜タンパク質又は標的細胞に特異的な抗体、標的細胞上の受容体のリガンドなどを、核酸源に提供することが望ましい。リボソームが使用される場合、標的化及び/又は取り込みの促進のために、エンドサイトーシスに関連する細胞表面膜タンパク質に結合するタンパク質、例えば、特定の細胞タイプに対して向性のキャプシドタンパク質又はその断片、サイクリング中に内在化を受けるタンパク質に対する抗体、及び細胞内局在を標的とし細胞内半減期を増強するタンパク質を、使用することができる。受容体媒介エンドサイトーシスの技術は、例えば、Wu et al., J. Biol. Chem. 262:44294432 (1987); 及び Wagner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:3410-3414 (1990)に記載されている。現在知られている遺伝子マーカー及び遺伝子治療プロトコルの総説については、Anderson et al., Science 256:808-813 (1992)。またWO93/25673及びそこに引用されている参考文献も参照されたい。

【0173】

標的治療がそれを必要とする被験体に施される、アゴニスト又はアンタゴニストなどの本明細書に開示される標的治療である標的治療薬は、医薬的に許容し得る担体又は希釈剤を含む。標的治療薬は、経口又は非経口的に、例えば経皮的（例えばパッチ）、静脈内（注射）、腹腔内（注射）、皮下、及び局所的（注射）に投与することができる。

【0174】

キット

【0175】

本開示はキットを包含し、このキットは、各細胞遺伝子シグネチャーセットから生じる遺伝子又はタンパク質の発現レベルを決定するための、特に限定されるものではないが、アッセイ、プローブ、及び指示書（これらの使用に関する書面による指示）を含む。上記の成分は、実施される特定の試験に合わせて調整できる。キットは、必要なアッセイを実施するための、当技術分野で知られている適切な緩衝液及び試薬をさらに含むことができ

る。

【0176】

上記の態様及び実施態様のいずれも、本明細書の要約及び／又は詳細な説明のセクションに開示されているように、他の任意の態様又は実施態様と組み合わせることができる。

【0177】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施態様をより完全に説明するために提示されている。しかしながら、それらは決して本発明の広い範囲を制限するものとして解釈されるべきではない。

【0178】

実施例

10

【0179】

実施例 1

免疫腫瘍学の本質的生物学の単一シグネチャーであるかどうかのトレーニング

【0180】

所定の生物学的プロセスを測定するシグネチャーを得るために、ドメインの知識及び文献検索を使用して、その発現がプロセスを追跡する可能性が高い候補遺伝子を特定する。各シグネチャーが強力な生物学的妥当性を保持することを保証するために、生物学的プロセスに相関していることが既に報告されている遺伝子だけでなく、生物学的プロセスに積極的に関与することが知られている遺伝子を探索する。例えばこれらには、細胞障害性顆粒によって送達されるタンパク質をコードする細胞障害性候補遺伝子、及び腫瘍内で抗原を輸送し、それらを細胞表面に表示するために使用される分子をコードする抗原プロセッシング候補遺伝子が含まれた。

20

【0181】

意図された生物学的プロセスを測定できない遺伝子をスクリーニングするために、その発現が問題の生物学的プロセスに関連している遺伝子から予測される同時発現パターンについて、候補遺伝子を試験する。すなわち遺伝子のコレクションがプロセスを測定するなら、これらの遺伝子はすべて、プロセスと同じように上下し、これらは相関しているであろう。詳細には、候補遺伝子が相関しているだけでなく、これらの相関が他の生物学的変数によっては説明できないことも必要である。例えば、CD8及びNK細胞中で発現される細胞傷害性遺伝子の場合、CD8及びNK細胞の存在量の変動を示唆することは、細胞傷害活性がない場合でも、これらの遺伝子間の相関を誘発する可能性がある。従って、候補細胞傷害性遺伝子が、CD8及びNK細胞の存在量だけでなく細胞傷害性を測定していると信じるためには、細胞傷害性シグネチャー遺伝子が、CD8及びNK細胞の存在量によって説明できる以上の同時発現を示す必要がある。

30

【0182】

所定のセットの候補遺伝子について、性能の悪い遺伝子を除去するための手順は以下の通りである：

1．生物学的知識を使用して、潜在的な交絡シグネチャー（候補遺伝子の同時発現をもっともらしく説明できる任意のシグネチャー）を特定する。

2．各癌ゲノムアトラス（Cancer Genome Atlas）（TCGA）データセット内で、交絡シグネチャー上の各候補遺伝子を捨てて、残りを保存する。

40

3．各TCGAデータセット内で、シグネチャー遺伝子の残りの相関行列を計算し、遺伝子の類似性行列を、これらのデータセットに特異的な相関行列の平均として定義する。

4．まず、「活性」遺伝子セットを、セット内のすべての候補遺伝子として定義する。

5．連続する繰り返しで、活性遺伝子セット内の他の遺伝子との平均類似性が最も低い遺伝子を特定し、それを活性遺伝子セットから取り出す。各繰り返しで活性遺伝子間の平均類似性を保存する。

6．並べ替え試験：1000個のランダムな遺伝子セットについて、工程2～5を繰り返す。各繰り返しのp値は、その繰り返しで活性遺伝子がより高い平均類似性を達成する、並べ替えられた遺伝子セットの比率である。

50

7. 並べ替え p 値が < 0.01 で、他の活性遺伝子との最小活性遺伝子の類似性が > 0.2 である最初の繰り返しを選択する。

【0183】

重みの最適化

【0184】

p 個のシグネチャー遺伝子のセットが与えられたとき、単一データセットからの最適化された重みをトレーニングするためのプロセスは以下の通りである：

【0185】

$y_{p \times 1}$ を、ランダムな患者における p 個の選択された遺伝子の $\log_2$ 発現値のランダムベクトルとする。

10

【0186】

$x_{k \times 1}$ を、問題のプロセス及び $k - 1$ 交絡プロセスの $\log_2$ 活性レベルのランダムベクトルとする。このベクトルの最初の要素が問題のプロセスの活性レベルを表すものとし、 x_1 と表す。

【0187】

Σx を x の共分散とする。

【0188】

$\beta_{p \times k}$ を、各プロセスと各遺伝子との間の線形関連の行列とし、従って $\beta_{1,2}$ は、 x 中の第2プロセスの単位増加に関連する遺伝子1中の $\log_2$ 発現の上昇率とする。

【0189】

シグネチャー遺伝子の発現は、以下のようにモデル化される：

$$Y = \beta x + \varepsilon,$$

【0190】

ここで、 $\varepsilon_{p \times 1}$ は誤差のベクトルであり、ここで、 $\text{var}(\varepsilon_i) = \sigma_i^2$ である。そして、 ε の共分散行列を $\Sigma \varepsilon = \text{diag}(\sigma_1^2, \dots, \sigma_p^2)$ と書く。

【0191】

最後に、シグネチャー重みを $w_{p \times 1}$ とし、ここでシグネチャースコアは $w^T y$ として計算される。シグネチャースコアと問題のプロセスの真の活性レベルとの差の分散である $\text{var}(w^T y - x_1)$ を最小にする w が、求められているものである (x_1 の測定単位は定義できないため、平均差は関係がない)。さらに、 w の各要素が正であり、各シグネチャーがその発現遺伝子の単純な加重平均になることが必要である。また、 w の合計が1になり、各シグネチャーを $\log_2$ スケールに配置して、単位増加がシグネチャー遺伝子発現の約2倍に対応するようにすることが必要である。

30

【0192】

正式には、次のように計算される：

【化2】

$$\hat{w} = \underset{w}{\text{argmin}} \{ \text{var}(w^T y - x_1) \},$$

ただし、

40

【化3】

$$w \geq 0 \text{ かつ } \sum_i w_i = 1$$

である。すると

【化4】

$$w^T y - x_1 = w^T (\beta x + \varepsilon) - x_1 = (w^T \beta + h^T) x + w^T \varepsilon$$

50

であり、ここで、 $h = (1, 0, \dots, 0)^T$ であり、従って $h^T x = x_1$ となる。従って、

【化 5】

$$\text{var}(w^T y - x_1) = \text{var}((w^T \beta + h^T)x + w^T \varepsilon) = (w^T \beta + h^T) \Sigma_x (w^T \beta + h^T)^T + w^T \Sigma_\varepsilon w = w^T (\beta \Sigma_x \beta^T + \Sigma_\varepsilon) w + w^T (2\beta \Sigma_\varepsilon h)^T + h^T \Sigma_x h$$

となる。

【0193】

最後の項は一定であるため、

【化 6】

10

$\hat{w}$

は次のように計算される：

【化 7】

$$\hat{w} = \underset{w}{\text{argmin}} \{w^T (\beta \Sigma_x \beta^T + \Sigma_\varepsilon) w + w^T (2\beta \Sigma_\varepsilon h)^T\},$$

ただし、

【化 8】

$$w \geq 0 \text{ かつ } \sum_i w_i = 1$$

20

である。これは標準的な二次最適化問題であり、Rライブラリ `quadprog` を使用して解くことができる。

【0194】

最適化の前に、最適化関数中の定数を推定する必要がある： Σ_x 、 β 、及び σ_1^2 、 $\dots$ 、 σ_p^2 。これらすべての量の推定値は、問題のシグネチャーのスコアとトレーニングデータセット内の交絡シグネチャーを知ること依存する。問題の生物学的プロセスの未知の真のレベルの代用として、選択された遺伝子の平均が決定され、既に計算されたスコアが交絡シグネチャーとして使用される。次に Σ_x は、これらのシグネチャースコアの経験的共分散行列として計算することができる。

30

【0195】

β の各行は、単一の遺伝子と検討中の生物学的プロセスとの関連に対応する。次に、特定の遺伝子に対応する β の行を推定するために、遺伝子の $\log_2$ 式が、問題のプロセス及び交絡シグネチャーのシグネチャースコアに対して回帰される。このモデルの偏りを避けるために、スコアは、すべての遺伝子の平均としてではなく、残っている遺伝子の $\log_2$ 式の平均として、問題のプロセスについて再計算される。

【0196】

最後に、遺伝子の残りの分散 σ_j^2 を得るために、残りの分散がこの回帰モデルから決定される。これらの定数が定義されると、二次最適化問題が計算され、最適な重みベクトルが計算される。

40

【0197】

上記のセクションでは、単一のデータセットから最適な重みベクトルを推定するプロセスが詳述された。我々の最終的な重みベクトルを得るために、上記のプロセスが各 TCGA データセットに別個に適用され、得られる重みベクトルの平均が決定される。

【0198】

以下の表 2 は、本発明の遺伝子シグネチャーのシグネチャースコアを計算する際に使用するのための、上記したプロセスを介して生成された加重係数の例示的なセットを示す。

【0199】

【化 9 - 1】

表 2 - 例示的遺伝子重み

遺伝子シグネチャー	遺伝子	重み
増殖	MKI67	0.091114
増殖	CEP55	0.116275
増殖	KIF2C	0.118987
増殖	MELK	0.085436
増殖	CENPF	0.095276
増殖	EXO1	0.082624
増殖	ANLN	0.080802
増殖	RRM2	0.081381
増殖	UBE2C	0.067309
増殖	CCNB1	0.096929
増殖	CDC20	0.083867
間質	FAP	0.134653
間質	COL6A3	0.211119
間質	ADAM12	0.112668
間質	OLFML2B	0.179006
間質	PDGFRB	0.242222
間質	LRRC32	0.120331
リンパ系	CXCL10	0.010413
リンパ系	CXCR3	0.022631
リンパ系	CX3CL1	0.008287
リンパ系	PRF1	0.021885
リンパ系	GZMK	0.015327
リンパ系	GZMB	0.016324
リンパ系	CD27	0.023481
リンパ系	IL2RG	0.023319
リンパ系	KLRK1	0.022768
リンパ系	CTLA4	0.014502
リンパ系	GZMH	0.017586
リンパ系	CD3D	0.028817
リンパ系	KLRB1	0.009325
リンパ系	KLRD1	0.013017
リンパ系	LCK	0.024795
リンパ系	CD5	0.017805
リンパ系	IRF4	0.01149
リンパ系	CD8A	0.026744
リンパ系	CD38	0.009396
リンパ系	EOMES	0.012484
リンパ系	GZMM	0.012494
リンパ系	GNLY	0.006649
リンパ系	IFITM1	0.0083
リンパ系	IDO1	0.00774
リンパ系	MS4A1	0.004497
リンパ系	GZMA	0.020973

10

20

30

40

【化 9 - 2】

リンパ系	CD2	0.041952
リンパ系	CD3E	0.046196
リンパ系	CD3G	0.018133
リンパ系	CD40LG	0.010665
リンパ系	CD6	0.020622
リンパ系	CD7	0.015825
リンパ系	CD79A	0.005826
リンパ系	CD8B	0.011294
リンパ系	CXCL11	0.008773
リンパ系	CXCL13	0.006097
リンパ系	CXCL9	0.012208
リンパ系	HLA-DQB	0.008473
リンパ系	IFNG	0.018151
リンパ系	LAG3	0.014957
リンパ系	LY9	0.015996
リンパ系	PDCD1	0.018796
リンパ系	TBX21	0.029064
リンパ系	TIGIT	0.030909
リンパ系	ZAP70	0.018452
リンパ系	SLAMF7	0.012334
リンパ系	CD96	0.030636
リンパ系	PVR	0.024396
リンパ系	STAT1	0.020179
リンパ系	JAK1	0.025708
リンパ系	JAK2	0.015418
リンパ系	STAT2	0.031651
リンパ系	IRF9	0.019892
リンパ系	IGF2R	0.015111
リンパ系	CD48	0.021603
リンパ系	ICOS	0.019632
骨髄系	ITGAM	0.034733
骨髄系	TLR4	0.018114
骨髄系	IL1B	0.013049
骨髄系	CSF1R	0.031755
骨髄系	CSF3R	0.031024
骨髄系	TLR2	0.02849
骨髄系	TLR1	0.014478
骨髄系	ITGAX	0.029154
骨髄系	HCK	0.048681
骨髄系	TLR8	0.022877
骨髄系	SLC11A1	0.032729
骨髄系	CD47	0.029953
骨髄系	CD14	0.038081
骨髄系	CLEC4E	0.013908
骨髄系	CLEC7A	0.032998
骨髄系	FCAR	0.024558

10

20

30

40

【化 9 - 3】

骨髓系	FCN1	0.012618
骨髓系	LILRA5	0.022702
骨髓系	LILRB2	0.046666
骨髓系	LYZ	0.010314
骨髓系	NFAM1	0.03044
骨髓系	P2RY13	0.01101
骨髓系	S100A8	0.013836
骨髓系	S100A9	0.015231
骨髓系	SERPINA1	0.01047
骨髓系	SIRPA	0.022067
骨髓系	SIRPB2	0.025276
骨髓系	TREM1	0.018972
骨髓系	CLEC5A	0.025164
骨髓系	CSF1	0.014595
骨髓系	CYBB	0.036902
骨髓系	FCGR1A	0.021665
骨髓系	MARCO	0.009061
骨髓系	NLRP3	0.026562
骨髓系	FPR1	0.026696
骨髓系	FPR3	0.025551
骨髓系	CCL3	0.014343
骨髓系	DAB2	0.015733
骨髓系	OLR1	0.012732
骨髓系	C5AR1	0.033396
骨髓系	TREM2	0.016772
骨髓系	MRC1	0.013418
骨髓系	CEBPB	0.023226
内皮細胞	BCL6B	0.04523
内皮細胞	CDH5	0.123398
内皮細胞	CLEC14A	0.098468
内皮細胞	CXorf36	0.106952
内皮細胞	EMCN	0.053754
内皮細胞	FAM124B	0.032154
内皮細胞	KDR	0.043769
内皮細胞	MMRN2	0.102035
内皮細胞	MYCT1	0.102441
内皮細胞	PALMD	0.031286
内皮細胞	ROBO4	0.067891
内皮細胞	SHE	0.048303
内皮細胞	TEK	0.054209
内皮細胞	TIE1	0.090109
抗原提示機構 (APM)	B2M	0.113864
抗原提示機構 (APM)	TAP1	0.180766
抗原提示機構 (APM)	TAP2	0.118815
抗原提示機構 (APM)	TAPBP	0.129885
抗原提示機構 (APM)	HLA-A	0.138324

10

20

30

40

【化 9 - 4】

抗原提示機構 (APM)	HLA-B	0.167481
抗原提示機構 (APM)	HLA-C	0.150865
MHC2	HLA-DRB5	0.071544
MHC2	HLA-DPA1	0.157085
MHC2	HLA-DPB1	0.166988
MHC2	HLA-DQB1	0.073489
MHC2	HLA-DRA	0.166587
MHC2	HLA-DRB1	0.18042
MHC2	HLA-DMA	0.103877
MHC2	HLA-DOA	0.080009
インターフェロンガンマ	STAT1	0.261104
インターフェロンガンマ	CXCL9	0.188978
インターフェロンガンマ	CXCL10	0.308838
インターフェロンガンマ	CXCL11	0.24108
細胞障害性	GZMA	0.226344
細胞障害性	GZMB	0.198289
細胞障害性	GZMH	0.180784
細胞障害性	PRF1	0.237575
細胞障害性	GNLY	0.157007
免疫プロテオソーム	PSMB8	0.397488
免疫プロテオソーム	PSMB9	0.318256
免疫プロテオソーム	PSMB10	0.284256
アポトーシス	AXIN1	0.203918
アポトーシス	BAD	0.18699
アポトーシス	BAX	0.249206
アポトーシス	BBC3	0.192091
アポトーシス	BCL2L1	0.167796
炎症性ケモカイン	CCL2	0.197584
炎症性ケモカイン	CCL3	0.205297
炎症性ケモカイン	CCL4	0.23028
炎症性ケモカイン	CCL7	0.155351
炎症性ケモカイン	CCL8	0.211488
低酸素	BNIP3	0.099679
低酸素	SLC2A1	0.072022
低酸素	PGK1	0.130471
低酸素	BNIP3L	0.119342
低酸素	P4HA1	0.154173
低酸素	ADM	0.054241
低酸素	PDK1	0.109277
低酸素	ALDOC	0.051235
低酸素	PLOD2	0.068027
低酸素	P4HA2	0.07164
低酸素	MXI1	0.069893
MAGEs	MAGEA3	0.154693
MAGEs	MAGEA6	0.15147
MAGEs	MAGEA1	0.112482

10

20

30

40

【化 9 - 5】

MAGEs	MAGEA12	0.13496
MAGEs	MAGEA4	0.077596
MAGEs	MAGEB2	0.118492
MAGEs	MAGEC2	0.121232
MAGEs	MAGEC1	0.129074
解糖活性	AKT1	0.076033
解糖活性	HIF1A	0.071693
解糖活性	SLC2A1	0.054196
解糖活性	HK2	0.062052
解糖活性	TPI1	0.100451
解糖活性	ENO1	0.101153
解糖活性	LDHA	0.106651
解糖活性	PFKFB3	0.066591
解糖活性	PFKM	0.057343
解糖活性	GOT1	0.061029
解糖活性	GOT2	0.092339
解糖活性	GLUD1	0.058242
解糖活性	HK1	0.092228
インターフェローン下流	IFI16	0.025849
インターフェローン下流	IFI27	0.026465
インターフェローン下流	IFI35	0.052622
インターフェローン下流	IFIH1	0.040208
インターフェローン下流	IFIT1	0.037882
インターフェローン下流	IFIT2	0.032315
インターフェローン下流	IFITM1	0.033252
インターフェローン下流	IFITM2	0.025157
インターフェローン下流	IRF1	0.038673
インターフェローン下流	APOL6	0.032011
インターフェローン下流	TMEM140	0.036513
インターフェローン下流	PARP9	0.053613
インターフェローン下流	TRIM21	0.054735
インターフェローン下流	GBP1	0.028901
インターフェローン下流	DTX3L	0.046913
インターフェローン下流	PSMB9	0.038147
インターフェローン下流	OAS1	0.044569
インターフェローン下流	OAS2	0.055781
インターフェローン下流	ISG15	0.03628
インターフェローン下流	MX1	0.044668
インターフェローン下流	IFI6	0.032674
インターフェローン下流	IFIT3	0.064899
インターフェローン下流	IRF9	0.067692
インターフェローン下流	STAT2	0.050182
骨髄炎症	CXCL1	0.092222
骨髄炎症	CXCL3	0.152267
骨髄炎症	CXCL2	0.151529
骨髄炎症	CCL20	0.060025

10

20

30

40

【化 9 - 6】

骨髄炎症	AREG	0.064212
骨髄炎症	FOSL1	0.089301
骨髄炎症	CSF3	0.090233
骨髄炎症	PTGS2	0.070274
骨髄炎症	IER3	0.132017
骨髄炎症	IL6	0.097919

【0200】

10

全ての遺伝子のトレーニング

最初の工程は、多数の遺伝子に影響を与える可能性が高いが、検討中の他のシグネチャー（間質の存在量及び腫瘍増殖）によって駆動される可能性が低い高レベルの生物学のシグネチャーをトレーニングすることであった。バッチ効果又はサブタイプのような強い生物学的効果によって誘発される偽の同時発現を回避するために、各TCGAデータセットの免疫関連遺伝子の主成分中のすべての我々の初期候補遺伝子の最初の3つの主成分を条件として、これらのシグネチャー遺伝子が評価される。トランスクリプトーム全体ではなく、1699個の候補遺伝子のみに対して主成分分析（PCA）を実行するという選択は恣意的であったが、免疫腫瘍学に関連する遺伝子の主成分は、より遠位の生物学に適合する主成分よりも、免疫腫瘍学遺伝子クラスターの分散を説明できる可能性が高いため、この選択は保存的である可能性があった。間質、増殖、及びこれらの交絡変数中のデータの最初の3つの主成分を含む、他のすべてのシグネチャーがトレーニングされる。

20

【0201】

次の工程は、最も広範囲の免疫シグネチャー、すなわちリンパ系及び骨髄系細胞活性のシグネチャーをトレーニングすることであった。このシグネチャーのペアは、我々のシグネチャーの依存関係の階層で唯一のサイクルを形成し、それぞれが、他方の交絡シグネチャーとして含まれている。これら2つのシグネチャーの相互依存性を調整するために、リンパ系及び骨髄性シグネチャーの初期バージョンは、すべての候補遺伝子の $\log_2$ 式の単純平均として計算され、これらの初期シグネチャーは、最終的な骨髄系及びリンパ系シグネチャーをトレーニングするときに交絡因子として含まれる。残りのすべてのシグネチャーには、交絡因子内にリンパ系及び骨髄系シグネチャーが含まれる。残りのシグネチャーは、免疫細胞タイプの存在量のシグネチャーへの及び互いへの多様な追加の依存関係がある。表3は、シグネチャー間の完全な条件付け関係を記録したものである。

30

【0202】

【化 10 - 1】

表 3 - シグネチャー間の条件付け関係

シグネチャー	以下について条件付け	シグネチャー	以下について条件付け	シグネチャー	以下について条件付け	シグネチャー	以下について条件付け
増殖	PC1	細胞障害性	NK細胞	CD8. 枯渴	CD8 T細胞	BATF3, DC. 動員	増殖
増殖	PC2	細胞障害性	NK CD56dim 細胞	免疫プロテア ソーム	PC1	BATF3, DC. 動員	間質
増殖	PC3	細胞障害性	増殖	免疫プロテア ソーム	PC2	BATF3, DC. 動員	DC
間質	PC1	細胞障害性	間質	免疫プロテア ソーム	PC3	炎症性、 ケモカイン	PC1
間質	PC2	I 型 IFN	PC1	免疫プロテア ソーム	リンパ系	炎症性、 ケモカイン	PC2
間質	PC3	I 型 IFN	PC2	免疫プロテア ソーム	骨髄系	炎症性、 ケモカイン	PC3
リンパ系	PC1	I 型 IFN	PC3	免疫プロテア ソーム	増殖	炎症性、 ケモカイン	リンパ系
リンパ系	PC2	I 型 IFN	リンパ系	免疫プロテア ソーム	間質	炎症性、 ケモカイン	骨髄系
リンパ系	PC3	I 型 IFN	骨髄系	免疫プロテア ソーム	単球 上流	炎症性、 ケモカイン	増殖
リンパ系	間質	I 型 IFN	増殖	免疫プロテア ソーム	マクロファ ージ	炎症性、 ケモカイン	間質
リンパ系	myl. temp	I 型 IFN	間質	免疫プロテア ソーム	好中球	低酸素	PC1
骨髄系	PC1	同時刺激 同時阻害	PC1	免疫プロテア ソーム	DC	低酸素	PC2
骨髄系	PC2	同時刺激 同時阻害	PC2	免疫プロテア ソーム	APM	低酸素	PC3
骨髄系	PC3	同時刺激 同時阻害	PC3	免疫プロテア ソーム	MHC2	低酸素	リンパ系
骨髄系	間質	同時刺激 同時阻害	リンパ系	アポトーシス	PC1	低酸素	骨髄系
骨髄系	lym. temp	同時刺激 同時阻害	骨髄系	アポトーシス	PC2	低酸素	増殖
内皮細胞	PC1	同時刺激 同時阻害	増殖	アポトーシス	PC3	低酸素	間質
内皮細胞	PC2	同時刺激 同時阻害	間質	アポトーシス	リンパ系	MAGEs	PC1
内皮細胞	PC3	同時刺激 同時阻害	T-細胞	アポトーシス	骨髄系	MAGEs	PC2
内皮細胞	間質	同時刺激 同時阻害	CD8 T細胞	アポトーシス	増殖	MAGEs	PC3
内皮細胞	リンパ系	同時刺激	PC1	アポトーシス	間質	MAGEs	リンパ系
内皮細胞	骨髄系	同時刺激	PC2	Tumeh. 好酸球	PC1	MAGEs	骨髄系
APM	PC1	同時刺激	PC3	Tumeh. 好酸球	PC2	MAGEs	増殖
APM	PC2	同時刺激	リンパ系	Tumeh. 好酸球	PC3	MAGEs	間質
APM	PC3	同時刺激	骨髄系	Tumeh. 好酸球	リンパ系	解糖活性	PC1
APM	リンパ系	同時刺激	増殖	Tumeh. 好酸球	骨髄系	解糖活性	PC2
APM	骨髄系	同時刺激	間質	Tumeh. 好酸球	増殖	解糖活性	PC3

10

20

30

40

【化 1 0 - 2】

APM	増殖	同時刺激	T-細胞	Tumeh. 好酸球	間質	解糖活性	リンパ系
APM	間質	同時刺激	CD8 T細胞	糖新生	PC1	解糖活性	骨髄系
MHC2	PC1	同時阻害	PC1	糖新生	PC2	解糖活性	増殖
MHC2	PC2	同時阻害	PC2	糖新生	PC3	解糖活性	間質
MHC2	PC3	同時阻害	PC3	糖新生	リンパ系	IFN. 下流	PC1
MHC2	リンパ系	同時阻害	リンパ系	糖新生	骨髄系	IFN. 下流	PC2
MHC2	骨髄系	同時阻害	骨髄系	糖新生	増殖	IFN. 下流	PC3
MHC2	DC	同時阻害	増殖	糖新生	間質	IFN. 下流	リンパ系
MHC2	マクロファ ージ	同時阻害	間質	単球 MDSC. 腫瘍への遊走	PC1	IFN. 下流	骨髄系
MHC2	B-細胞	同時阻害	T-細胞	単球 MDSC. 腫瘍への遊走	PC2	IFN. 下流	増殖
MHC2	増殖	同時阻害	CD8 T細胞	単球 MDSC. 腫瘍への遊走	PC3	IFN. 下流	間質
MHC2	間質	単球、up	PC1	単球 MDSC. 腫瘍への遊走	リンパ系	IFN. 下流	IFNガンマ
IFNガンマ	PC1	単球、up	PC2	単球 MDSC. 腫瘍への遊走	骨髄系	IFN. 下流	マクロファ ージ
IFNガンマ	PC2	単球、up	PC3	単球 MDSC. 腫瘍への遊走	増殖	IFN. 下流	好中球
IFNガンマ	PC3	単球、up	リンパ系	単球 MDSC. 腫瘍への遊走	間質	IFN. 下流	CD8 T細胞
IFNガンマ	リンパ系	単球、up	骨髄系	単球 MDSC. 腫瘍への遊走	単球 .up	IFN. 下流	Th1細胞
IFNガンマ	骨髄系	単球、up	増殖	単球 MDSC. 腫瘍への遊走	マクロファ ージ	骨髄炎症	PC1
IFNガンマ	NK細胞	単球、up	間質	単球 MDSC. 腫瘍への遊走	好中球	骨髄炎症	PC2
IFNガンマ	NK CD56dim 細胞	単球、up	マクロファ ージ	単球 MDSC. 腫瘍への遊走	DC	骨髄炎症	PC3
IFNガンマ	Th1細胞	単球、up	好中球	オートファジ ー PTEN耐性	PC1	骨髄炎症	リンパ系
IFNガンマ	増殖	MDSC	PC1	オートファジ ー PTEN耐性	PC2	骨髄炎症	骨髄系
IFNガンマ	間質	MDSC	PC2	オートファジ ー PTEN耐性	PC3	骨髄炎症	増殖
STAT1調節	PC1	MDSC	PC3	オートファジ ー PTEN耐性	リンパ系	骨髄炎症	間質

10

20

30

40

【化 1 0 - 3】

STAT1調節	PC2	MDSC	リンパ系	オートファジー PTEN耐性	骨髄系	骨髄炎症	マクロファージ
STAT1調節	PC3	MDSC	骨髄系	オートファジー PTEN耐性	増殖	骨髄炎症	好中球
STAT1調節	リンパ系	MDSC	増殖	オートファジー PTEN耐性	間質	血管新生	PC1
STAT1調節	骨髄系	MDSC	間質	ベータカテニン	PC1	血管新生	PC2
STAT1調節	NK細胞	MDSC	マクロファージ	ベータカテニン	PC2	血管新生	PC3
STAT1調節	NK CD56dim 細胞	MDSC	単球、up	ベータカテニン	PC3	血管新生	リンパ系
STAT1調節	Th1細胞	MDSC	好中球	ベータカテニン	リンパ系	血管新生	骨髄系
STAT1調節	増殖	CD8. 枯渇	PC1	ベータカテニン	骨髄系	血管新生	増殖
STAT1調節	間質	CD8. 枯渇	PC2	ベータカテニン	増殖	血管新生	間質
細胞障害性	PC1	CD8. 枯渇	PC3	ベータカテニン	間質		
細胞障害性	PC2	CD8. 枯渇	リンパ系	BATF3. DC. 動員	PC1		
細胞障害性	PC3	CD8. 枯渇	骨髄系	BATF3. DC. 動員	PC2		
細胞障害性	リンパ系	CD8. 枯渇	増殖	BATF3. DC. 動員	PC3		
細胞障害性	骨髄系	CD8. 枯渇	間質	BATF3. DC. 動員	リンパ系		
細胞障害性	CD8 T細胞	CD8. 枯渇	T-細胞	BATF3. DC. 動員	骨髄系		

【 0 2 0 3】

結果

【 0 2 0 4】

免疫療法のための予測アルゴリズムのシグネチャートレーニングと改善されたトレーニング

【 0 2 0 5】

計画された方法は、31個の候補遺伝子リストのうち12個は完全に不合格であった。平均合格シグネチャーでは、候補遺伝子の24%が不合格であった。表1は、トレーニングされたシグネチャーを示し、図1は、各シグネチャーの遺伝子セットにおける同時発現の強さを示す。その同時発現が標的生物学の測定と一致しなかった注目すべき候補遺伝子リストには、CD8 枯渇、同時刺激及び同時抑制シグナル伝達、MDSC 活性、及びベータカテニンシグナル伝達が含まれる。

【 0 2 0 6】

初期段階の臨床試験の限界に典型的な小さな試料サイズは、大きな遺伝子セットを使用する予測因子トレーニング演習を強化するには不十分であり、試験プロトコルへの予測バイオマーカーの組み込みを遅らせる。厳選されたシグネチャーの小さなセットに基づくアルゴリズムトレーニングは、次元を制御し、薬物応答に最も妥当に関連している生物学の領域にトレーニングの取り組みを集中させ、単一の遺伝子に見られる測定誤差を減らすことにより、統計的検出力を向上させることができる。

【 0 2 0 7】

10

20

30

40

50

【化 1 1】

表 1 ー 遺伝子シグネチャー

遺伝子シグネチャー	遺伝子シグネチャー遺伝子メンバー
増殖	MKI67, CEP55, KIF2C, MELK, CENPF, EXO1, ANLN, RRM2, UBE2C, CCNB1, CDC20
間質	FAP, COL6A3, ADAM12, OLFML2B, PDGFRB, LRRC32
リンパ系	CXCL10, CXCR3, CX3CL1, PRF1, GZMK, GZMB, CD27, IL2RG, KLRK1, CTLA4, GZMH, CD3D, KLRB1, KLRD1, LCK, CD5, IRF4, CD8A, CD38, EOMES, GZMM, GNLY, IFITM1, IDO1, MS4A1, GZMA, CD2, CD3E, CD3G, CD40LG, CD6, CD7, CD79A, CD8B, CXCL11, CXCL13, CXCL9, HLA-DQB, IFNG, LAG3, LY9, PDCD1, TBX21, TIGIT, ZAP70, SLAMF7, CD96, PVR, STAT1, JAK1, JAK2, STAT2, IRF9, IGF2R, CD48, ICOS
骨髄系	ITGAM, TLR4, IL1B, CSF1R, CSF3R, TLR2, TLR1, ITGAX, HCK, TLR8, SLC11A1, CD47, CD14, CLEC4E, CLEC7A, FCAR, FCN1, LILRA5, LILRB2, LYZ, NFAM1, P2RY13, S100A8, S100A9, SERPINA1, SIRPA, SIRPB2, TREM1, CLEC5A, CSF1, CYBB, FCGR1A, MARCO, NLRP3, FPR1, FPR3, CCL3, DAB2, OLR1, C5AR1, TREM2, MRC1, CEBPB
内皮細胞	BCL6B, CDH5, CLEC14A, CXorf36, EMCN, FAM124B, KDR, MMRN2, MYCT1, PALMD, ROBO4, SHE, TEK, TIE1
抗原提示機構 (APM)	B2M, TAP1, TAP2, TAPBP, HLA-A, HLA-B, HLA-C
MHC2	HLA-DRB5, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQB1, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DMA, HLA-DOA
インターフェロングamma	STAT1, CXCL9, CXCL10, CXCL11
細胞障害性	GZMA, GZMB, GZMH, PRF1, GNLY
免疫プロテオソーム	PSMB8, PSMB9, PSMB10
アポトーシス	AXIN1, BAD, BAX, BBC3, BCL2L1
炎症性サイトカイン	CCL2, CCL3, CCL4, CCL7, CCL8
低酸素	BNIP3, SLC2A1, PGK1, BNIP3L, P4HA1, ADM, PDK1, ALDOC, PLOD2, P4HA2, MX11
MAGE	MAGEA3, MAGEA6, MAGEA1, MAGEA12, MAGEA4, MAGEB2, MAGEC2, MAGEC1
解糖活性	AKT1, HIF1A, SLC2A1, HK2, TPI1, ENO1, LDHA, PFKFB3, PFKM, GOT1, GOT2, GLUD1, HK1
インターフェロン下流	IFI16, IFI27, IFI35, IFIH1, IFIT1, IFIT2, IFITM1, IFITM2, IRF1, APOL6, TMEM140, PARP9, TRIM21, GBP1, DTX3L, PSMB9, OAS1, OAS2, ISG15, MX1, IFI6, IFIT3, IRF9, STAT2
骨髄系炎症	CXCL1, CXCL3, CXCL2, CCL20, AREG, FOSL1, CSF3, PTGS2, IER3, IL6

【 0 2 0 8 】

予測因子トレーニングの有効性は、8 個のレスポonderと34 個のノンレスポonderを含む免疫療法データセットにおいて、単一遺伝子と我々のシグネチャーを使用して評価された。予測因子トレーニングの有効性は、8 個のレスポonderと34 個のノンレスポonderを有する、イピリムマブによる処置前に生検された黒色腫のデータセットにおいて、単一遺伝子と我々のシグネチャーを使用して評価された。試料は、さらに30 個の遺伝子がスパイクされた770 遺伝子のNanoString PanCancer Immuneパネルを使用してプロフィール化された。データは1000 個のトレーニング試験分画に区分けされ、各トレーニングセットで、エラスティックネットを使用して、遺伝子のみからの、シグネチャーのみからの、そして遺伝子とシグネチャーの両方からの応答の予測因子をトレーニングする。すべてのモデルで、交差検定を使用して調整パラメーターを選択する。遺伝子とシグネチャーの両方を有するモデルで、交差検定を使用して追加の調整パラメーター(0.1 ~ 1 間の定数因子)を選択する：これにより、シグネチャーに適用されるペナルティが軽減さ

れ、こうして、得られるモデル中のこれらの重みが増加する。各アルゴリズムの成績は、一致する試験セット中のROC曲線下の面積(AUC)で測定される。

【0209】

実施例2

免疫療法剤に対する応答の予測

【0210】

ここでは、免疫療法剤に対する応答を予測するための、これらのシグネチャーの使用を示す。Pratt et al(2017)は、抗PD1免疫療法で処置されたさまざまな腫瘍からの遺伝子発現プロファイルを収集した。この論文の公開されている補足データを使用して、我々は、この特許出願で参照されている免疫シグネチャーを計算し、それらをレスポnder / ノンレスポnder状態と比較した。

10

【0211】

方法

【0212】

シグネチャースコアは、データ中の利用可能な遺伝子と実施例1に記載の重み誘導方法を使用して計算された。表4は、遺伝子リストを提供する。進行性疾患と安定な疾患の間の応答は、部分的応答と完全応答に二分された。t検定を使用して、レスポnder対ノンレスポnderで、各シグネチャーの平均値を比較した。シグネチャーのペアが予測的であるかどうかを評価するために、シグネチャーのペアからの応答を予測するロジスティック回帰を尤度比検定とともに実施して、両方のシグネチャーを有するモデルが、帰無仮説の切片のみのモードよりも良く、応答を予測するかどうかを判定した。

20

【0213】

【化 1 2 - 1】

表 4 - 遺伝子リスト

A2M	CCL3L1	CFB	FADD	IL11	ITGB1	MME	S100A12	TNFRSF14
ABCB1	CCL4	CFD	FAS	IL11RA	ITGB2	MNX1	S100A7	TNFRSF17
ABL1	CCL5	CFI	FCER1A	IL12A	ITGB3	MPPED1	S100A8	TNFRSF18
ADA	CCL7	CFP	FCER1G	IL12B	ITGB4	MR1	S100B	TNFRSF1A
ADORA2A	CCL8	CHIT1	FCER2	IL12RB1	ITK	MRC1	SAA1	TNFRSF1B
AICDA	CCND3	CHUK	FCGR1A	IL12RB2	JAK1	MS4A1	SBN02	TNFRSF4
AIRE	CCR1	CKLF	FCGR2A	IL13	JAK2	MS4A2	SELE	TNFRSF8
AKT3	CCR2	CLEC4A	FCGR2B	IL13RA1	JAK3	MSR1	SELL	TNFRSF9
ALCAM	CCR3	CLEC4C	FCGR3A	IL13RA2	JAM3	MST1R	SELP1G	TNFSF10
AMBP	CCR4	CLEC5A	FEZ1	IL15	KIR3DL1	MUC1	SEMG1	TNFSF11
AMICA1	CCR5	CLEC6A	FLT3	IL15RA	KIR3DL2	MX1	SERP1NB2	TNFSF12
ANP32B	CCR6	CLEC7A	FLT3LG	IL16	KIR3DL3	MYD88	SERP1NG1	TNFSF13
ANXA1	CCR7	CLU	FN1	IL17A	KIR_活性化_サブグループ_1	NCAM1	SH2B2	TNFSF13B
APOE	CCR9	CMA1	FOS	IL17B	KIR_活性化_サブグループ_2	NCF4	SH2D1A	TNFSF14
APP	CCRL2	CMKLR1	FOXJ1	IL17F	KIR_阻害性_サブグループ_1	NCR1	SH2D1B	TNFSF15
ARG1	CD14	COL3A1	FOXP3	IL17RA	KIR_阻害性_サブグループ_2	NEFL	SIGIRR	TNFSF18
ARG2	CD160	COLEC12	FPR2	IL17RB	KIT	NFATC1	SIGLEC1	TNFSF4
ATF1	CD163	CR1	FUT5	IL18	KLRB1	NFATC2	SLAMF1	TNFSF8
ATF2	CD164	CR2	FUT7	IL18R1	KLRC1	NFATC3	SLAMF6	TOLLIP
ATG10	CD180	CREB1	FYN	IL18RAP	KLRC2	NFATC4	SLAMF7	TP53
ATG12	CD19	CREB5	GAGE1	IL19	KLRD1	NFKB1	SLC11A1	TPSAB1
ATG16L1	CD1A	CREBBP	GATA3	IL1A	KLRF1	NFKB2	SMAD2	TPTE
ATG5	CD1B	CRP	GNLY	IL1B	KLRG1	NFKB1A	SMAD3	TRAF2
ATG7	CD1C	CSF1	GPI	IL1R1	KLRK1	NLRC5	SMPD3	TRAF3
ATM	CD1D	CSF1R	GTF3C1	IL1R2	LAG3	NLRP3	SOC31	TRAF6
AXL	CD1E	CSF2	GZMA	IL1RAP	LAIR2	NOD1	SPA17	TREM1
BAGE	CD2	CSF2RB	GZMB	IL1RAPL2	LAMP1	NOD2	SPACA3	TREM2
BATF	CD200	CSF3	GZMH	IL1RL1	LAMP2	NOS2A	SPANXB1	TTK
BAX	CD207	CSF3R	GZMK	IL1RL2	LAMP3	NOTCH1	SPINK5	TXK
BCL10	CD209	CT45A1	GZMM	IL1RN	LBP	NRP1	SPN	TXNIP
BCL2	CD22	CTAG1B	HAMP	IL2	LCK	NT5E	SP011	TYK2
BCL2L1	CD24	CTAGE1	HAVCR2	IL21	LCN2	NUP107	SPP1	UBC
BCL6	CD244	CTCFL	HCK	IL21R	LCP1	OAS3	SSX1	ULBP2
BID	CD247	CTLA4	HLA-A	IL22	LGALS3	OSM	SSX4	USP9Y
BIRC5	CD27	CTSG	HLA-B	IL22RA1	LIF	PASD1	ST6GAL1	VCAM1
BLK	CD274	CTSH	HLA-C	IL22RA2	LILRA1	PAX5	STAT1	VEGFA
BLNK	CD276	CTSL	HLA-DMA	IL23A	LILRA4	PBK	STAT2	VEGFC
BMI1	CD28	CTSS	HLA-DMB	IL23R	LILRA5	PDCD1	STAT3	XCL2
BST1	CD33	CTSW	HLA-DOB	IL24	LILRB1	PDCD1LG2	STAT4	XCR1

10

20

30

40

【化 1 2 - 2】

BST2	CD34	CX3CL1	HLA-DPA1	IL25	LILRB2	PDGFC	STAT5B	YTHDF2
BTK	CD36	CX3CR1	HLA-DPB1	IL26	LILRB3	PDGFRB	STAT6	ZAP70
BTLA	CD37	CXCL1	HLA-DQA1	IL27	LRP1	PECAM1	SYCP1	ZNF205
C1QA	CD38	CXCL10	HLA-DQB1	IL2RA	LRRN3	PIK3CD	SYK	ABCF1
C1QB	CD3D	CXCL11	HLA-DRA	IL2RB	LTA	PIK3CG	SYT17	AGK
C1QBP	CD3E	CXCL12	HLA-DRB3	IL2RG	LTB	PIN1	TAB1	ALAS1
C1R	CD3EAP	CXCL13	HLA-DRB4	IL3	LTBR	PLA2G1B	TAL1	AMMECR1L
C1S	CD3G	CXCL14	HLA-E	IL32	LTF	PLA2G6	TANK	CC2D1B
C2	CD4	CXCL16	HLA-G	IL34	LTK	PLAU	TAP1	CNOT10
C3	CD40	CXCL2	HMGB1	IL3RA	LY86	PLAUR	TAP2	CNOT4
C3AR1	CD40LG	CXCL3	HRAS	IL4	LY9	PMCH	TAPBP	COG7
C4B	CD44	CXCL5	HSD11B1	IL4R	LY96	PNMA1	TARP	DDX50
C4BPA	CD46	CXCL6	ICAM1	IL5	LYN	POU2AF1	TBK1	DHX16
C5	CD47	CXCL9	ICAM2	IL5RA	MAF	POU2F2	TBX21	DNAJC14
C6	CD48	CXCR1	ICAM3	IL6	MAGEA1	PPARG	TCF7	EDC3
C7	CD5	CXCR2	ICAM4	IL6R	MAGEA12	PPBP	TFE3	EIF2B4
C8A	CD53	CXCR3	ICOS	IL6ST	MAGEA3	PRAME	TFEB	ERCC3
C8B	CD55	CXCR4	ICOSLG	IL7	MAGEA4	PRF1	TFRC	FCF1
C8G	CD58	CXCR5	IDO1	IL7R	MAGEB2	PRG2	TGFB1	G6PD
C9	CD59	CXCR6	IFI16	IL8	MAGEC1	PRKCD	TGFB2	GPATCH3
CAMP	CD6	CYBB	IFI127	IL9	MAGEC2	PRKCE	THBD	GUSB
CARD11	CD63	CYFIP2	IFI135	ILF3	MAP2K1	PRM1	THBS1	HDAC3
CARD9	CD68	CYLD	IFIH1	INPP5D	MAP2K2	PSEN1	THY1	HPRT1
CASP1	CD7	DDX43	IFIT1	IRAK1	MAP2K4	PSEN2	TICAM1	MRPS5
CASP10	CD70	DDX58	IFIT2	IRAK2	MAP3K1	PSMB10	TICAM2	MTMR14
CASP3	CD74	DEFB1	IFITM1	IRAK4	MAP3K5	PSMB7	TIGIT	NOL7
CASP8	CD79A	DMBT1	IFITM2	IRF1	MAP3K7	PSMB8	TIRAP	NUBP1
CCL1	CD79B	DOCK9	IFNA1	IRF2	MAP4K2	PSMB9	TLR1	POLR2A
CCL11	CD80	DPP4	IFNA17	IRF3	MAPK1	PSMD7	TLR10	PPIA
CCL13	CD81	DUSP4	IFNA2	IRF4	MAPK11	PTGDR2	TLR2	PRPF38A
CCL14	CD83	DUSP6	IFNA7	IRF5	MAPK14	PTGS2	TLR3	SAP130
CCL15	CD84	EBI3	IFNA8	IRF7	MAPK3	PTPRC	TLR4	SDHA
CCL16	CD86	ECSIT	IFNAR1	IRF8	MAPK8	PVR	TLR5	SF3A3
CCL17	CD8A	EGR1	IFNAR2	IRGM	MAPKAPK2	PYCARD	TLR6	TBP
CCL18	CD8B	EGR2	IFNB1	ISG15	MARCO	RAG1	TLR7	TLK2
CCL19	CD9	ELANE	IFNG	ISG20	MASP1	REL	TLR8	TMUB2
CCL2	CD96	ELK1	IFNGR1	ITCH	MASP2	RELA	TLR9	TRIM39
CCL20	CD97	ENG	IFNL1	ITGA1	MAVS	RELB	TMEFF2	TUBB
CCL21	CD99	ENTPD1	IFNL2	ITGA2	MBL2	REPS1	TNF	USP39
CCL22	CDH1	EOMES	IGF1R	ITGA2B	MCAM	RIPK2	TNFAIP3	ZC3H14
CCL23	CDH5	EP300	IGF2R	ITGA4	MEF2C	ROPN1	TNFRSF10B	ZKSCAN5
CCL24	CDK1	EPCAM	IGLL1	ITGA5	MEFV	RORA	TNFRSF10C	ZNF143
CCL25	CDKN1A	ETS1	IKBKB	ITGA6	MERTK	RORC	TNFRSF11A	ZNF346
CCL26	CEACAM1	EWSR1	IKBKE	ITGAE	MFGE8	RPS6	TNFRSF11B	
CCL27	CEACAM6	F12	IKBKG	ITGAL	MICA	RRAD	TNFRSF12A	
CCL28	CEACAM8	F13A1	IL10	ITGAM	MICB	RUNX1	TNFRSF13B	
CCL3	CEBPB	F2RL1	IL10RA	ITGAX	MIF	RUNX3	TNFRSF13C	

結果

【0215】

免疫遺伝子シグネチャーの多くは応答に関連しており（図3）、これらのシグネチャーが、免疫療法応答を臨床的に明らかになる前に予測する能力を示している。

【0216】

免疫シグネチャーの多くのペアもまた、このデータにおいて抗PD1応答と関連していた（図4）。

【0217】

結論

【0218】

本明細書に記載の免疫シグネチャーは、免疫療法応答を予測するために、個別に又は組み合わせ使用することができる。

【0219】

添付の図面を参照して本発明の好ましい実施態様を説明してきたが、本発明は正確な実施態様に限定されるものではなく、当業者は、添付の特許請求の範囲で定義される本発明の範囲又は精神から逸脱することなく、様々な変更及び修正が行われ得ることを理解されたい。

10

【図1】

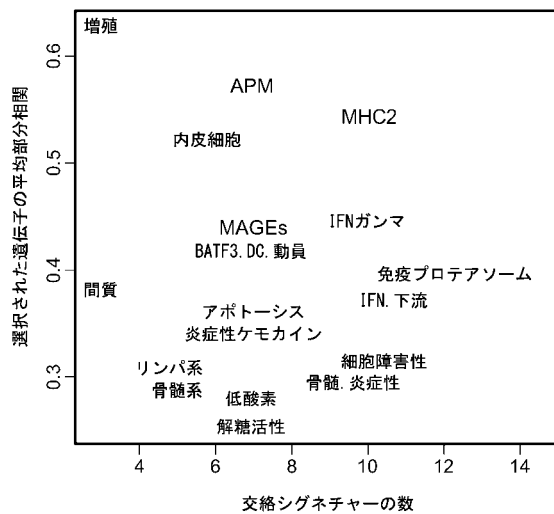


FIG. 1

【図2】

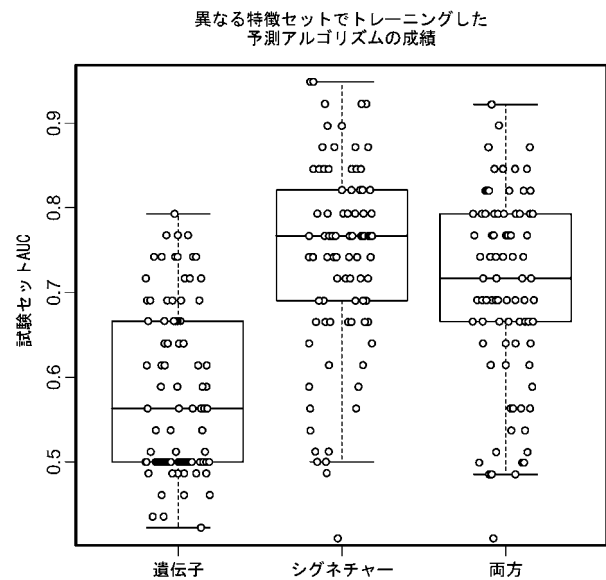


FIG. 2

【 図 3 】

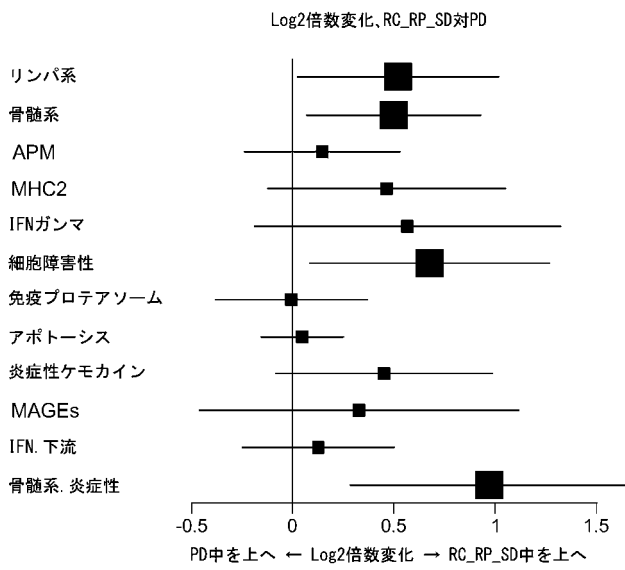


FIG. 3

【 図 4 】

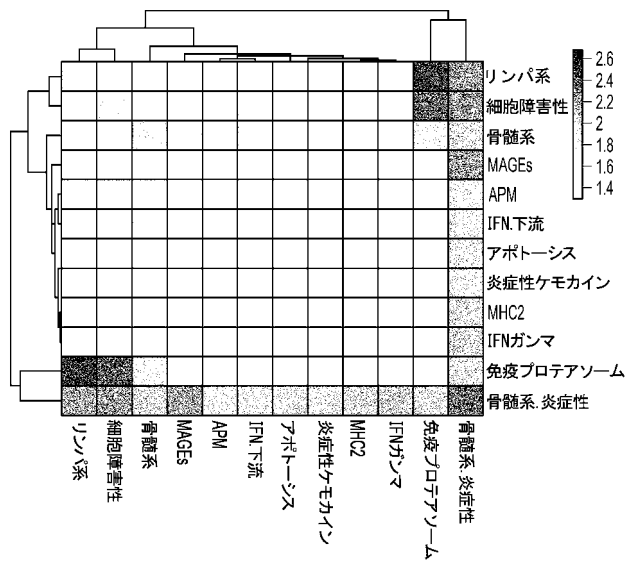


FIG. 4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/033052

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C12Q1/6886 G01N33/574
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2017/298443 A1 (DAI HONGYUE A [US]) 19 October 2017 (2017-10-19) para 0003, 0005, 0006, 0009, 0015, 0085-0087, 0091, 0111 and 0368; table 2; tables 23, 44	1-8, 14, 16, 24-45, 51, 53, 61-71
X	WO 2005/071419 A2 (IPSOGEN [FR]; INST NAT SANTE RECH MED [FR] ET AL.) 4 August 2005 (2005-08-04) page 3; lines 6-13, page 4; lines 25-31 ----- -/--	35-42

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 2019

Date of mailing of the international search report

25/11/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hennard, Christophe

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/033052

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JIE SHEN ET AL: "A three-gene signature as potential predictive biomarker for irinotecan sensitivity in gastric cancer", JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE, BIOMED CENTRAL, vol. 11, no. 1, 22 March 2013 (2013-03-22), page 73, XP021145563, ISSN: 1479-5876, DOI: 10.1186/1479-5876-11-73 abstract, page 7; discussion -----	1-8, 25-45, 62-71
X	WO 2016/109546 A2 (GENENTECH INC [US]) 7 July 2016 (2016-07-07) claims; example 1 -----	1-7,13, 15,16, 19, 23-28, 31-44, 50,52, 53,56, 60-71
A	ANDREW H. BECK ET AL: "Significance Analysis of Prognostic Signatures", PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY, vol. 9, no. 1, 24 January 2013 (2013-01-24), page e1002875, XP055504915, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002875 abstract, author summary -----	1-8, 25-45, 62-71
X	SUDARSANAREDDY LOKIREDDY ET AL: "Myostatin is a novel tumoral factor that induces cancer cachexia", BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 446, no. 1, 15 August 2012 (2012-08-15), pages 23-36, XP055611065, ISSN: 0264-6021, DOI: 10.1042/BJ20112024 abstract -----	31
X	WO 2010/076788 A2 (YISSUM RES DEV CO [IL]; SMITH YOAV [IL]) 8 July 2010 (2010-07-08) claims; page 19, second paragraph -----	1-3,5, 13,23, 25-28, 32-44, 50,60, 62,63
X	WO 2016/094377 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; AYERS MARK D [US] ET AL.) 16 June 2016 (2016-06-16) claims -----	1-3,5, 13-16, 25-30, 32-44, 50-53, 62,63
3	----- -/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/033052

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2019/200223 A1 (X4 PHARMACEUTICALS INC [US]) 17 October 2019 (2019-10-17) claims; [00173]-[00174]; [00179] -----	1-3,5, 14-16, 19,23, 25-28, 32-44, 51-53, 56,60, 62,63
X	US 2009/076734 A1 (TORRES-ROCA JAVIER F [US] ET AL) 19 March 2009 (2009-03-19) claims; page 2 -----	1,15,23, 52,60
X	WO 2012/129488 A2 (UNIV VIRGINIA COMMONWEALTH [US]; MANJILI MASOUD H [US] ET AL.) 27 September 2012 (2012-09-27) claims; page 3; page 22 -----	1,15,16, 19,23, 52,53, 56,60
X	WO 2016/183326 A1 (GENENTECH INC [US]; F HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH]) 17 November 2016 (2016-11-17) claims; page 41 -----	1-3,5, 16, 25-28, 32-44, 53,62,63
X	WO 2017/096458 A1 (ONTARIO INST FOR CANCER RES [CA]) 15 June 2017 (2017-06-15) claims -----	1,2,5, 16,23, 25-28, 32-44, 53,60, 62,63
X	JANE L. MESSINA ET AL: "12-Chemokine Gene Signature Identifies Lymph Node-like Structures in Melanoma: Potential for Patient Selection for Immunotherapy?", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 2, 24 October 2012 (2012-10-24), XP055320237, DOI: 10.1038/srep00765 page 2, column 1; page 5 -----	1,5,19, 25-30, 32-44, 56,62,63
X	US 2015/267259 A1 (KUZNETSOV VLADIMIR ANDREEVICH [SG] ET AL) 24 September 2015 (2015-09-24) claims 40-48; [0057]; [0067]; examples ----- -/--	1,19,56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/033052

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2018/209324 A2 (BROAD INST INC [US]; MASSACHUSETTS GEN HOSPITAL [US] ET AL.) 15 November 2018 (2018-11-15) [0548]; claims -----	1,5,19, 23, 25-28, 32-44, 56,60, 62,63
X	WO 2017/216559 A1 (ALMAC DIAGNOSTICS LTD [GB]) 21 December 2017 (2017-12-21) claims -----	1,23,60
X	WO 2016/044189 A1 (GENENTECH INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 24 March 2016 (2016-03-24) claims; [0026]; [0388] -----	1-3,5, 24-30, 32-44, 61-63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/033052**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

1-8, 13-16, 19, 23-45, 50-53, 56, 60-71

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2019/ 033052

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 8, 45(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (a).

2. claims: 9, 46(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (b).

3. claims: 10, 47(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (c).

4. claims: 11, 48(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject,

International Application No. PCT/ US2019/ 033052

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

further characterised in that the one or more is selected from signature (d).

5. claims: 12, 49(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (e).

6. claims: 13, 50(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (f).

7. claims: 14, 51(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (g).

8. claims: 15, 52(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a

International Application No. PCT/ US2019/ 033052

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (h).

9. claims: 16, 53(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (i).

10. claims: 17, 54(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (j).

11. claims: 18, 55(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (k).

12. claims: 19, 56(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising

International Application No. PCT/ US2019/ 033052

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (l).

13. claims: 20, 57(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (m).

14. claims: 21, 58(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (n).

15. claims: 22, 59(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (o).

16. claims: 23, 60(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic

International Application No. PCT/ US2019/ 033052

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (p).

17. claims: 24, 61(completely); 1-7, 25-44, 62-71(partially)

Method of selecting a treatment for a cancer patient in need thereof; a method of selecting a subject having cancer for treatment with a therapeutic; a method of identifying a subject having cancer as likely to respond to treatment with a therapeutic on a method for monitoring pharmacodynamic activity of a cancer treatment in a subject comprising determining the expression level of one or more genes in a signature in a biological sample obtained from the subject, further characterised in that the one or more is selected from signature (q).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/033052

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2017298443 A1	19-10-2017	US 2017298443 A1	19-10-2017
		WO 2016049276 A1	31-03-2016
WO 2005071419 A2	04-08-2005	EP 1704416 A2	27-09-2006
		WO 2005071419 A2	04-08-2005
WO 2016109546 A2	07-07-2016	CN 107208138 A	26-09-2017
		EP 3240908 A2	08-11-2017
		JP 2018503373 A	08-02-2018
		US 2017260594 A1	14-09-2017
		WO 2016109546 A2	07-07-2016
WO 2010076788 A2	08-07-2010	EP 2376653 A2	19-10-2011
		EP 2808402 A2	03-12-2014
		US 2012009148 A1	12-01-2012
		WO 2010076788 A2	08-07-2010
WO 2016094377 A1	16-06-2016	AU 2015360736 A1	01-06-2017
		BR 112017012222 A2	30-01-2018
		CA 2968406 A1	16-06-2016
		CN 107109700 A	29-08-2017
		EP 3230498 A1	18-10-2017
		JP 2018505658 A	01-03-2018
		KR 20170086661 A	26-07-2017
		RU 2017123117 A	10-01-2019
		US 2018327848 A1	15-11-2018
		WO 2016094377 A1	16-06-2016
WO 2019200223 A1	17-10-2019	NONE	
US 2009076734 A1	19-03-2009	US 2009076734 A1	19-03-2009
		US 2012053911 A1	01-03-2012
		US 2013344169 A1	26-12-2013
		US 2014336945 A1	13-11-2014
WO 2012129488 A2	27-09-2012	NONE	
WO 2016183326 A1	17-11-2016	AU 2016262074 A1	09-11-2017
		CA 2983282 A1	17-11-2016
		CN 107667119 A	06-02-2018
		EP 3294770 A1	21-03-2018
		JP 2018520996 A	02-08-2018
		KR 20180008449 A	24-01-2018
		US 2018030138 A1	01-02-2018
		WO 2016183326 A1	17-11-2016
WO 2017096458 A1	15-06-2017	NONE	
US 2015267259 A1	24-09-2015	CN 104854247 A	19-08-2015
		EP 2906724 A1	19-08-2015
		SG 10201703022S A	29-06-2017
		SG 11201502778T A	28-05-2015
		US 2015267259 A1	24-09-2015
		WO 2014058394 A1	17-04-2014
WO 2018209324 A2	15-11-2018	NONE	
WO 2017216559 A1	21-12-2017	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/033052

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016044189 A1	24-03-2016	CN 106687135 A EP 3194440 A1 JP 2017534577 A US 2017274073 A1 WO 2016044189 A1	17-05-2017 26-07-2017 24-11-2017 28-09-2017 24-03-2016

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100196977

弁理士 上原 路子

(72)発明者 サラ ウォーレン

アメリカ合衆国, ワシントン 9 8 1 0 2 , シアトル, イーストレイク アベニュー イースト 1
6 1 6 , アpartment 2 0 6

(72)発明者 パトリック ダナハー

アメリカ合衆国, ワシントン 9 8 1 0 5 , シアトル, ノース イースト フィフティセブンス
ストリート 4 0 5 0

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA19 QQ53 QR55 QS34 QS39