(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2020-513788
(P2020-513788A)
(43)公表日　令和2年5月21日(2020.5.21)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12Q 1/6851	(2018.01)	C12Q	1/6851	Z	4B063
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	ZNA	4C084
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		4C085
A61P 13/12	(2006.01)	A61P	13/12		4C086
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 258 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-542177 (P2019-542177)
(86)(22)出願日　平成30年3月1日(2018.3.1)
(85)翻訳文提出日　令和1年10月1日(2019.10.1)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/020460
(87)国際公開番号　WO2018/160841
(87)国際公開日　平成30年9月7日(2018.9.7)
(31)優先権主張番号　62/514,680
(32)優先日　平成29年6月2日(2017.6.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/465,547
(32)優先日　平成29年3月1日(2017.3.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(71)出願人　509012625
ジェネンテック，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　サウス　サンフランシスコ　ディーエヌエー　ウェイ　1
(74)代理人　110002077
園田・小林特許業務法人
(72)発明者　ヘッジ，　プリティ
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　1
(72)発明者　フセニ，　マールーク
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　1
最終頁に続く

(54)【発明の名称】がんのための診断及び治療方法

(57)【要約】
本発明は、がん（例えば、腎臓癌（例えば、腎細胞癌（ＲＣＣ））、肺癌（例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ））、膀胱癌（例えば、尿路上皮膀胱癌（ＵＢＣ））、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ））の処置のための診断法、治療方法及び組成物を提供する。本発明は、がんに罹っている個体由来の試料中の本明細書に記載される１つ以上のバイオマーカーの発現レベルが、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））もしくはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））を含むか、または、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、もしくはカボザンチニブ））））を含む処置の治療有効性を予測する方法において用いられ得るという発見に少なくとも一部は基づく。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある腎臓癌に罹っている個体を同定する方法であって、前記個体由来の試料中の以下の遺伝子：
ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；
ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；または
ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、もしくはＰＴＧＳ２；
のうちの１つ以上の発現レベルを決定することを包含し、ここで
（ｉ）前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうち１つ以上の発現レベル；または
（ｉｉ）前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベルを未満である、前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、もしくはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、
ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法による治療から利益を得る場合がある個体として前記個体を同定する、前記方法。
【請求項２】
腎臓癌に罹っている個体に対する治療を選択するための方法であって、前記個体由来の試料中の以下の遺伝子：
ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；
ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；または
ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、もしくはＰＴＧＳ２；
のうちの１つ以上の発現レベルを決定することを包含し、ここで
（ｉ）前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうち１つ以上の発現レベル；または
（ｉｉ）前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベルを未満である、前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、もしくはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、
ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある個体として前記個体を同定する、前記方法。
【請求項３】
前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、前記個体に有効量の抗がん療法を施すことをさらに包含する、請求項１または２に記載

の方法。
【請求項４】
ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、請求項３または４に記載の方法。
【請求項６】
前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルが、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上である、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、請求項３～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうち少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、または６つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の発現レベルが、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の参照発現レベル以上である、請求項７または８に記載の方法。
【請求項１０】
前記試料中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルが、ＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であり、前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルが、前記１つ以上の追加の遺伝子の参照発現レベル以上である、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
請求項１または２に記載の方法であって、前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であり、前記方法が、前記個体に有効量の前記抗がん療法を施すことをさらに包含する、前記方法。
【請求項１２】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、または

ＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である、請求項１１または１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満である、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であり、前記方法が、前記個体に有効量の前記抗がん療法を施すことをさらに包含する、請求項１または２に記載の方法。
【請求項１６】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の参照レベル未満である、請求項１５または１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であり、前記方法が、前記個体にＶＥＧＦアンタゴニストを含む有効量の抗がん療法を施すことをさらに包含する、請求項１または２に記載の方法。
【請求項１９】
前記抗がん療法が、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストをさらに含む、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上である、請求項１８または１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上である、請求項１８～２０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル以上である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
腎臓癌に罹っている個体の処置の方法であって：
（ａ）前記個体由来の試料中の、以下の遺伝子：
ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；
ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；または
ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、もしくはＰＴＧＳ２；

のうちの１つ以上の発現レベルを決定することであって、ここで
（ｉ）前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうち１つ以上の発現レベルは、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されるか；または
（ｉｉ）前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、もしくはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認される、前記決定すること；ならびに
（ｂ）ステップ（ａ）において決定された前記１つ以上の遺伝子の発現レベルに基づいて、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む有効量の抗がん療法を前記個体に施すことを包含する、前記方法。

【請求項２４】
前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】
前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される、請求項２４に記載の方法。

【請求項２６】
前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される、請求項２４または２５に記載の方法。

【請求項２７】
前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルが、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であることが確認される、請求項２６に記載の方法。

【請求項２８】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、もしくはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される、請求項２４～２７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２９】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される、請求項２８に記載の方法。

【請求項３０】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の発現レベルが、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の参照レベル以上であることが確認される、請求項２８または２９に記載の方法。

【請求項３１】
前記試料中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認され、前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１またはＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルは、１つ以上の追加の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される、請求項２３～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３２】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される、請求項２３に記載の方法。
【請求項３３】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される、請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される、請求項３２または３３に記載の方法。
【請求項３５】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満であることが確認される、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される、請求項２３に記載の方法。
【請求項３７】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の発現レベルが、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の参照レベル未満であることが確認される、請求項３６または３７に記載の方法。
【請求項３９】
腎臓癌に罹っている個体を処置する方法であって、（ａ）前記個体に対してＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む、有効量の抗がん療法を投与することを包含し、ここで処置の前に（ｉ）試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうち１つ以上の発現レベルは、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されているか；または（ｉｉ）試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、もしくはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルは、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であ

ることが確認されている、前記方法。
【請求項４０】
前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項４０または４１に記載の方法。
【請求項４３】
前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルが、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であることが確認されている、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、もしくはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項４０～４３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４５】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の発現レベルが、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の参照レベル以上であることが確認されている、請求項４４または４５に記載の方法。
【請求項４７】
前記試料中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルが、ＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１またはＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルが、前記１つ以上の追加の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている、請求項３９～４６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４８】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】

前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１，ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている、請求項４８に記載の方法。

【請求項５０】

前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている、請求項４８または４９に記載の方法。

【請求項５１】

前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満であることが確認されている、請求項５０に記載の方法。

【請求項５２】

前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている、請求項３９に記載の方法。

【請求項５３】

前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている、請求項５２に記載の方法。

【請求項５４】

前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の発現レベルが、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の参照レベル未満であることが確認されている、請求項５２または５３に記載の方法。

【請求項５５】

腎臓癌に罹っている個体の処置の方法であって：

（ａ）前記個体由来の試料中の、以下の遺伝子：ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルを決定することであって、前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される、前記決定すること；ならびに

（ｂ）ステップ（ａ）において決定された前記１つ以上の遺伝子の発現レベルに基づいて、ＶＥＧＦアンタゴニストを含む有効量の抗がん療法を前記患者に施すこと、を包含する、前記方法。

【請求項５６】

前記抗がん療法が、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストをさらに含む、請求項５５に記載の方法。

【請求項５７】

前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される、請求項５５または５６に記載の方法。

【請求項５８】

前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される、請求項５５～５７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５９】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル以上であることが確認される、請求項５８に記載の方法。
【請求項６０】
腎臓癌に罹っている個体を処置する方法であって、ＶＥＧＦアンタゴニストを含む抗がん療法の有効量を前記個体に投与することを包含し、ここで処置前に、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち１つ以上の発現レベルは、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であると確認されている、前記方法。
【請求項６１】
前記抗がん療法が、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストをさらに含む、請求項６０に記載の方法。
【請求項６２】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項６０または６１に記載の方法。
【請求項６３】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項６０～６２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６４】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル以上であることが確認されている、請求項６３に記載の方法。
【請求項６５】
前記１つ以上の遺伝子の参照レベルが、腎臓癌に罹っている個体の集団から決定される、請求項１～６４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６６】
前記１つ以上の遺伝子の参照レベルは、腎臓癌に罹っている患者の集団において決定された発現レベルの中央値である、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
前記参照レベルが、前記１つ以上の遺伝子の正規化された発現レベルのＺスコアの中央値である、請求項６６に記載の方法。
【請求項６８】
前記発現レベルが、核酸発現レベルである、請求項１～６７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６９】
前記核酸発現レベルが、ｍＲＮＡ発現レベルである、請求項６８に記載の方法。
【請求項７０】
前記ｍＲＮＡ発現レベルが、ＲＮＡ－ｓｅｑ、ＲＴ－ｑＰＣＲ、ｑＰＣＲ、マルチプレックスｑＰＣＲもしくはＲＴ－ｑＰＣＲ、マイクロアレイ分析、ＳＡＧＥ、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ技術、ＩＳＨ、またはそれらの組み合わせによって決定される、請求項６９に記載の方法。
【請求項７１】
前記発現レベルが、タンパク質発現レベルである、請求項１～６７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７２】
前記タンパク質発現レベルが、免疫組織化学（ＩＨＣ）、ウエスタンブロット、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）、免疫沈降法、免疫蛍光法、ラジオイムノアッセイ、または質量分析法によって決定される、請求項７１に記載の方法。
【請求項７３】
前記試料が、組織試料、細胞試料、全血試料、血漿試料、血清試料、またはそれらの組み合わせである、請求項１～７２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７４】
前記組織試料が腫瘍組織試料である、請求項７３に記載の方法。
【請求項７５】
前記腫瘍組織試料が、腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、間質細胞、またはこれらの組み合わせを含む、請求項７４に記載の方法。
【請求項７６】
前記腫瘍組織試料が、ホルマリン固定及びパラフィン包埋（ＦＦＰＥ）試料、保管用試料、新鮮試料、または凍結試料である、請求項７４または７５に記載の方法。
【請求項７７】
前記個体が、腎臓癌について以前に処置されていない、請求項１～７６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７８】
前記腎臓癌が、腎細胞癌（ＲＣＣ）である、請求項１～７７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７９】
前記ＲＣＣが転移性ＲＣＣ（ｍＲＣＣ）である、請求項７８に記載の方法。
【請求項８０】
前記ＶＥＧＦアンタゴニストが抗ＶＥＧＦ抗体またはＶＥＧＦ受容体（ＶＥＧＦＲ）阻害剤である、請求項１～７９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８１】
前記ＶＥＧＦアンタゴニストが、抗ＶＥＧＦ抗体である、請求項８０に記載の方法。
【請求項８２】
前記抗ＶＥＧＦ抗体がベバシズマブである、請求項８１に記載の方法。
【請求項８３】
前記ＶＥＧＦアンタゴニストが、ＶＥＧＦＲ阻害剤である、請求項８０に記載の方法。
【請求項８４】
前記ＶＥＧＦＲ阻害剤が、多標的チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項８３に記載の方法。
【請求項８５】
前記多標的チロシンキナーゼ阻害剤が、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブである、請求項８４に記載の方法。
【請求項８６】
前記多標的チロシンキナーゼ阻害剤がスニチニブである、請求項８５に記載の方法。
【請求項８７】
前記ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストからなる群から選択される、請求項１～５４、５６～５９、及び６１～８６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８８】
前記ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストがＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストである、請求項８７に記載の方法。
【請求項８９】
前記ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１のそのリガンド結合パートナーのうちの１つ以上への結合を阻害する、請求項８８に記載の方法。

【請求項９０】
前記ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１のＰＤ－１への結合を阻害する、請求項８９に記載の方法。
【請求項９１】
前記ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１のＢ７－１への結合を阻害する、請求項８９に記載の方法。
【請求項９２】
前記ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１のＰＤ－１及びＢ７－１の両方への結合を阻害する、請求項８８～９１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９３】
前記ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストが抗ＰＤ－Ｌ１抗体である、請求項８８～９２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９４】
前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体が：ＭＰＤＬ３２８０Ａ（アテゾリズマブ）、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、及びＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）からなる群から選択される、請求項９３に記載の方法。
【請求項９５】
前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体が、次の超可変領域（ＨＶＲ）：
（ａ）ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨというＨＶＲ－Ｈ１配列（配列番号６３）；
（ｂ）ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧというＨＶＲ－Ｈ２配列（配列番号６４）；
（ｃ）ＲＨＷＰＧＧＦＤＹというＨＶＲ－Ｈ３配列（配列番号６５）；
（ｄ）ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡというＨＶＲ－Ｌ１配列（配列番号６６）；
（ｅ）ＳＡＳＦＬＹＳというＨＶＲ－Ｌ２配列（配列番号６７）；及び
（ｆ）ＱＱＹＬＹＨＰＡＴというＨＶＲ－Ｌ３配列（配列番号６８）、を含む、請求項９３または９４に記載の方法。
【請求項９６】
前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体が：
（ａ）ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＨＷＰＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６９）というアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；
（ｂ）ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＬＹＨＰＡＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号７０）というアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または
（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメインを含む、請求項９３～９５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９７】
前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体が：
（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または
（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメインを含む、請求項９６に記載の方法。
【請求項９８】
前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体が：

（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または
（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメインを含む、請求項９７に記載の方法。
【請求項９９】
前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体が：
（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または
（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメインを含む、請求項９８に記載の方法。
【請求項１００】
前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体が：
（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または
（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメインを含む、請求項９９に記載の方法。
【請求項１０１】
前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体が：
（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または
（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメインを含む、請求項１００に記載の方法。
【請求項１０２】
前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体が：
（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または
（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメインを含む、請求項１０１に記載の方法。
【請求項１０３】
前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体が：
（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；及び
（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬドメイン、を含む請求項１０２に記載の方法。
【請求項１０４】
前記抗ＰＤ－Ｌ１抗体がアテゾリズマブである、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１０５】
追加の治療剤を前記個体に投与することをさらに包含する、請求項１～１０４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０６】
前記追加の治療剤が、免疫療法剤、細胞毒性剤、成長阻害剤、放射線療法剤、抗血管新生剤、及びこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項１０５に記載の方法。
【請求項１０７】

前記個体が、ヒトである、請求項１～１０６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０８】
ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある腎臓癌に罹っている個体を同定するためのキットであって：
（ａ）前記個体由来の試料中の、以下の遺伝子：
ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；
ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；または
ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、もしくはＰＴＧＳ２、のうちの１つ以上の発現レベルを決定する発現レベルの決定のための試薬；及び必要に応じて、
（ｂ）ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある腎臓癌に罹っている個体を同定するための試薬を用いるための説明書、を備える、前記キット。
【請求項１０９】
前記キットが、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルを決定するための試薬を備える、請求項１０８に記載のキット。
【請求項１１０】
前記キットが、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルを決定するための試薬を備える、請求項１０９に記載のキット。
【請求項１１１】
前記キットが、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上の発現レベルを決定するための試薬を備える、請求項１０９または１１０に記載のキット。
【請求項１１２】
前記キットが、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルを決定するための試薬を備える、請求項１１１に記載のキット。
【請求項１１３】
前記キットが、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルを決定するための試薬を備える、請求項１０８～１１２のいずれか１項に記載のキット。
【請求項１１４】
前記キットが、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルを決定するための試薬を備える、請求項１１３に記載のキット。
【請求項１１５】
前記キットが、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰ

ＴＧＳ２の発現レベルを決定するための試薬を備える、請求項１１３または１１４に記載のキット。
【請求項１１６】
前記キットが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルを決定するための試薬を備える、請求項１０８～１１５のいずれか１項に記載のキット。
【請求項１１７】
前記キットが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルを決定するための試薬を備える、請求項１１６に記載のキット。
【請求項１１８】
前記キットが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルを決定するための試薬を備える、請求項１１６または１１７に記載のキット。
【請求項１１９】
前記キットが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルを決定するための試薬を備える、請求項１１８に記載のキット。
【請求項１２０】
前記キットが、ＰＤ－Ｌ１、及びＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルを決定するための試薬を備える、請求項１０８～１１９のいずれか１項に記載のキット。
【請求項１２１】
ＶＥＧＦアンタゴニストによる処置から利益を得る場合がある腎臓癌に罹っている個体を同定するためのキットであって：
（ａ）前記個体由来の試料中の、以下の遺伝子：
ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルを決定する発現レベルの決定のための試薬と；必要に応じて
（ｂ）ＶＥＧＦアンタゴニストを含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある腎臓癌に罹っている個体を同定するための試薬を用いるための説明書と、を備える、前記キット。
【請求項１２２】
前記抗がん療法が、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストをさらに含む、請求項１２１に記載のキット。
【請求項１２３】
前記キットが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルを決定するための試薬を備える、請求項１２１または１２２に記載のキット。
【請求項１２４】
前記キットが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルを決定するための試薬を備える、請求項１２１～１２３のいずれか１項に記載のキット。
【請求項１２５】
前記キットが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルを決定するための試薬を備える、請求項１２４に記載のキット。
【請求項１２６】

ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法による処置のための候補である、腎臓癌に罹っている個体を同定するためのアッセイであって、前記個体由来の試料中の以下の遺伝子：
ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；
ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；または
ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、もしくはＰＴＧＳ２；
のうちの１つ以上の発現レベルを決定することを包含し、ここで
（ｉ）前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベルを上回る、前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうち１つ以上の発現レベル；または
（ｉｉ）前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベルを未満である、前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、もしくはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、
ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある個体として前記個体を同定する、前記アッセイ。

【請求項１２７】
前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、請求項１２６に記載のアッセイ。

【請求項１２８】
ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、請求項１２７に記載のアッセイ。

【請求項１２９】
前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、請求項１２７または１２８に記載のアッセイ。

【請求項１３０】
前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１の発現レベルが、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上である、請求項１２９に記載のアッセイ。

【請求項１３１】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２，ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、請求項１２７～１３０のいずれか１項に記載のアッセイ。

【請求項１３２】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴ

ＧＳ２のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、請求項１３１に記載のアッセイ。

【請求項１３３】

前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の発現レベルが、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の参照発現レベル以上である、請求項１３１または１３２に記載のアッセイ。

【請求項１３４】

前記試料中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルが、ＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であり、前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルが、前記１つ以上の追加の遺伝子の参照発現レベル以上である、請求項１２６～１３３のいずれか１項に記載のアッセイ。

【請求項１３５】

前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である、請求項１２６～１３４のいずれか１項に記載のアッセイ。

【請求項１３６】

前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である、請求項１３５に記載の方法。

【請求項１３７】

前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である、請求項１３５または１３６に記載のアッセイ。

【請求項１３８】

前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満である、請求項１３７に記載のアッセイ。

【請求項１３９】

前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２，ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である、請求項１２６～１３８のいずれか１項に記載のアッセイ。

【請求項１４０】

前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である、請求項１３９に記載のアッセイ。

【請求項１４１】

前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の発現レベルが、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の参照レベル未満である、請求項１３９または１４０に記載のアッセイ。

【請求項１４２】

ＶＥＧＦアンタゴニストを含む処置のための候補である、腎臓癌に罹っている個体を同定するためのアッセイであって、前記個体由来の試料中の以下の遺伝子：
ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルを決定することを包含し、
ここで前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベルを上回る、前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤ

Ｒ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、ＶＥＧＦアンタゴニストを含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある個体として前記個体を同定する、前記アッセイ。

【請求項１４３】

前記抗がん療法が、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストをさらに含む、請求項１４２に記載のアッセイ。

【請求項１４４】

前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上である、請求項１４２または１４３に記載のアッセイ。

【請求項１４５】

前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベルを上回る、請求項１４２～１４４のいずれか１項に記載のアッセイ。

【請求項１４６】

前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベルを上回る、請求項１４５に記載のアッセイ。

【請求項１４７】

腎臓癌に罹患している個体を処置する方法における使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法であって、ここで、処置の前に（ｉ）前記個体由来の試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうち１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されているか；または（ｉｉ）前記個体由来の試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、もしくはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている、前記抗がん療法。

【請求項１４８】

ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１４７の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法。

【請求項１４９】

前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１４８に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法。

【請求項１５０】

ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上の発

現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１４８または１４９の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法。

【請求項１５１】

ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルが、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１５０に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法。

【請求項１５２】

ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１４８～１５１のいずれか１項に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法。

【請求項１５３】

前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１５２に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法。

【請求項１５４】

ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の発現レベルが、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１５２または１５３に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法。

【請求項１５５】

前記試料中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルが、ＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１またはＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルが、１つ以上の追加の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている、請求項１４８～１５４のいずれか１項に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法。

【請求項１５６】

前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている、請求項１４７に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法。

【請求項１５７】

前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている、請求項１５６に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法。

【請求項１５８】

前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている、請求項１５６または１５７に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法。

【請求項１５９】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満であることが確認されている、請求項１５８に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法。
【請求項１６０】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている、請求項１４７に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法。
【請求項１６１】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている、請求項１６０に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法。
【請求項１６２】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の発現レベルが、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の参照レベル未満であることが確認されている、請求項１６０または１６１に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法。
【請求項１６３】
腎臓癌に罹患している個体を処置するための医薬の製造におけるＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法の使用であって、ここで、処置の前に（ｉ）前記個体由来の試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうち１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベルを上回ることが確認されているか；あるいは（ｉｉ）前記個体由来の試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、もしくはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている、前記使用。
【請求項１６４】
ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１６３に記載の使用。
【請求項１６５】
前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１６４に記載の使用。

【請求項１６６】
ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１６３または１６５に記載の使用。
【請求項１６７】
ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルが、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１６６に記載の使用。
【請求項１６８】
ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１６４～１６７のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１６９】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１６８に記載の使用。
【請求項１７０】
ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の発現レベルが、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１６８または１６９に記載の使用。
【請求項１７１】
前記試料中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルが、ＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、前記試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１またはＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルが、前記１つ以上の追加の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている、請求項１６３～１７０のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１７２】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている、請求項１７１に記載の使用。
【請求項１７３】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている、請求項１７２に記載の使用。
【請求項１７４】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている、請求項１７２または１７３に記載の使用。
【請求項１７５】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満であることが確認されている、請求項１７４に記載の使用。
【請求項１７６】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である

ことが確認されている、請求項１６３に記載の使用。
【請求項１７７】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている、請求項１７６に記載の使用。
【請求項１７８】
前記試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の発現レベルが、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２の参照レベル未満であることが確認されている、請求項１７６または１７７に記載の使用。
【請求項１７９】
腎臓癌に罹患している個体を処置する方法における使用のためのＶＥＧＦアンタゴニストであって、ここで処置前に、前記個体由来の試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベルを上回ることが確認されている、前記ＶＥＧＦアンタゴニスト。
【請求項１８０】
前記ＶＥＧＦアンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストと組み合わせた使用のために製剤化される、請求項１７９に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト。
【請求項１８１】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１７９または１８０に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト。
【請求項１８２】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１７９～１８１のいずれか１項に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト。
【請求項１８３】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１８２に記載の使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト。
【請求項１８４】
腎臓癌に罹患している個体を処置するための医薬の製造におけるＶＥＧＦアンタゴニストの使用であって、ここで処置前に、前記個体由来の試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち１つ以上の発現レベルは、前記１つ以上の遺伝子の参照発現レベルを超えることが確認されている、前記使用。
【請求項１８５】
前記医薬品が、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストと組み合わせて使用するために製剤化される、請求項１８４に記載の使用。
【請求項１８６】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１８４または１８５に

記載の使用。
【請求項１８７】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、前記１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１８４～１８６のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１８８】
前記試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルが、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル以上であることが確認されている、請求項１８７に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
配列表
本出願には、ＡＳＣＩＩ形式にて電子的に提出されており、その全体が参照することにより本明細書に組み込まれる配列表を含む。２０１８年２月２８日に作成されたこのＡＳＣＩＩコピーは、５０４７４－１６４ＷＯ４＿Ｓｅｑｕｅｎｃｅ＿Ｌｉｓｔｉｎｇ＿０２．２８．１８＿ＳＴ２５という名前であり、２３５，６４７バイトのサイズである。
【０００２】
発明の分野
本発明は、がんの処置のための診断方法及び治療方法に関する。関連キット及びアッセイも提供される。
【背景技術】
【０００３】
がんは、依然としてヒトの健康に対する最も死に至る危険のある脅威のうちの１つである。米国において、がんは、毎年約１３０万人の新たな患者に影響を及ぼし、心疾患に続く第２の主な死亡原因であり、死亡の約４件に１件を占める。また、がんが、５年以内に第１の死亡原因として心血管疾患を上回る可能性があることも予測されている。固形腫瘍が、これらの死亡の大部分の原因である。特定のがんの医療処置における進歩は顕著であるが、全てのがんに関する全体の５年生存率は、過去２０年間で約１０％しか改善していない。悪性の固形腫瘍は特に転移し、制御されずに急速に成長するので、それらのタイムリーな検出及び処置が極めて困難になる。
【０００４】
免疫チェックポイント阻害剤を用いたヒトでの研究では、免疫系を利用して腫瘍増殖を抑制し根絶するという有望性が示されている。プログラム死１（ＰＤ－１）受容体及びそのリガンドプログラム死－リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）は、慢性感染症、妊娠、組織同種移植片、自己免疫疾患及びがんの間の免疫系反応の抑制に関与している免疫チェックポイントタンパク質である。ＰＤ－Ｌ１は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、及び単球の表面上に発現される、阻害受容体ＰＤ－１に結合することにより免疫応答を調節する。ＰＤ－Ｌ１は、別の受容体、Ｂ７－１との相互作用によっても、Ｔ細胞機能を負に制御する。ＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１／Ｂ７－１複合体の形成は、Ｔ細胞受容体のシグナル伝達を負に制御し、その後、Ｔ細胞活性化の下方制御、及び抗腫瘍免疫活性の抑制をもたらす。
【０００５】
がんの処置における著しい前進にかかわらず、改善された診断方法及びがん療法が未だに求められている。
【発明の概要】
【０００６】
本発明は、がん（例えば、腎臓癌（例えば、腎細胞癌（ＲＣＣ））、肺癌（例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ））、膀胱癌（例えば、尿路上皮膀胱癌（ＵＢＣ））、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌

（ＴＮＢＣ））に罹っている個体を処置するための診断及び治療の方法ならびに組成物を提供する。

【０００７】

一態様において、本発明は、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある腎臓癌に罹っている個体を同定する方法を特徴とし、この方法は、個体由来の試料中の以下の遺伝子：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；

ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルを決定することを包含し；ここで（ｉ）１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルか、あるいは（ｉｉ）１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満である、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法を用いた処置から利益を得る場合がある個体として個体を同定する。

【０００８】

別の態様において、本発明は、腎臓癌に罹っている個体に対する治療法を選択するための方法を特徴とし、この方法は、この個体由来の試料中の以下の遺伝子：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；

ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルを決定することを包含し；ここで（ｉ）１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベル、あるいは（ｉｉ）１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満である、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法を用いた処置から利益を得る場合がある個体としてその個体を同定する。

【０００９】

任意の前述の態様のいくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、この方法はさらに個体に有効量の抗がん療法を施すことを包含する。いくつかの実施形態において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ

、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照発現レベル以上である。

【００１０】

任意の前述の態様のいくつかの実施形態において、試料中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であり、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルは、１つ以上の追加の遺伝子の参照発現レベル以上である。

【００１１】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であり、この方法は、個体に有効量の抗がん療法を施すことをさらに包含する。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満である。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であり、この方法は、個体に有効量の抗がん療法を施すことをさらに包含する。

【００１２】

任意の先行する態様のいくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、Ｃ

ＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、またはＰＴＧＳ２のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照レベル未満である。

【００１３】

前述の態様のいずれかのうちいくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であり、この方法は、個体にＶＥＧＦアンタゴニストを含む有効量の抗がん療法を施すことをさらに包含する。いくつかの実施形態において、抗がん療法は、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストをさらに含む。いくつかの実施形態において、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上である。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上である。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル以上である。

【００１４】

別の態様において、本発明は、腎臓癌に罹っている個体の処置の方法を特徴とし、この方法は、（ａ）その個体由来の試料中の、以下の遺伝子：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルを決定することであって；ここで（ｉ）試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが決定されるか、あるいは試料中の（ｉｉ）ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが決定される、決定すること；ならびに（ｂ）ステップ（ａ）で決定された１つ以上の遺伝子の発現レベルに基づいて個体に対してＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む有効量の抗がん療法を施すこと、を包含する。

【００１５】

任意の先行する態様のうちのいくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが決定される。いくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、Ｐ

Ｄ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照レベル以上であることが確認される。

【００１６】

任意の前述の態様のいくつかの実施形態において、試料中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１またはＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルは、１つ以上の追加の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。

【００１７】

任意の先行する態様のいくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満であることが確認される。

【００１８】

任意の先行する態様のうちいくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照

レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照レベル未満であることが確認される。

【００１９】

別の態様において、本発明は、腎臓癌に罹っている個体を処置する方法を提供し、この方法は、（ａ）個体に対してＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む、有効量の抗がん療法を投与することを包含し、ここで処置の前に（ｉ）試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうち１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されているか；あるいは（ｉｉ）試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている。

【００２０】

任意の先行する態様のうちのいくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態において、ＩＬ

６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照レベル以上であることが確認されている。

【００２１】

いくつかの実施形態において、試料中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１またはＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルは、１つ以上の追加の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。

【００２２】

任意の先行する態様のうちいくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、または７全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。

【００２３】

任意の先行する態様のうちいくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照レベル未満であることが確認されている。

【００２４】

別の態様において、本発明は、腎臓癌に罹っている個体の処置の方法を特徴とし、この方法は、（ａ）その個体由来の試料中の、以下の遺伝子：ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルを決定することであって；ここで試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが決定される、決定すること；ならびに（ｂ）ステップ（ａ）で決定された１つ以上の遺伝子の発現レベルに基づいて個体に対してＶＥＧＦアンタゴニストを含む有効量の抗がん療法を施すこと、を包含する。いくつかの実施形態において、抗がん療法は、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストをさらに含む。

【００２５】

いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル以上であることが確認される。

【００２６】

別の態様において、本発明は、腎臓癌に罹っている個体を処置する方法を特徴とし、この方法は、ＶＥＧＦアンタゴニストを含む抗がん療法の有効量をこの個体に投与することを包含し、ここで処置前に、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であると確認されている。いくつかの実施形態において、抗がん療法は、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストをさらに含む。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル以上であることが確認されている。

【００２７】

任意の先行する態様のいくつかの実施形態において、１つ以上の遺伝子の参照レベルは、腎臓癌に罹っている個体の集団から決定される。いくつかの実施形態において、１つ以上の遺伝子の参照レベルは、腎臓癌に罹っている患者の集団において決定された発現レベルの中央値である。いくつかの実施形態において、参照レベルは、１つ以上の遺伝子の正規化された発現レベルのＺスコアの中央値である。

【００２８】

任意の先行する態様のいくつかの実施形態において、発現レベルは核酸発現レベルである。いくつかの実施形態において、核酸発現レベルは、ｍＲＮＡ発現レベルである。いくつかの実施形態において、ｍＲＮＡ発現レベルは、ＲＮＡ－ｓｅｑ、ＲＴ－ｑＰＣＲ、ｑＰＣＲ、マルチプレックスｑＰＣＲまたはＲＴ－ｑＰＣＲ、マイクロアレイ分析、ＳＡＧＥ、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ技術、ＩＳＨ、またはそれらの組み合わせによって決定される。

【００２９】

任意の先行する態様のうちの他の実施形態において、発現レベルはタンパク質発現レベルである。いくつかの実施形態において、タンパク質発現レベルは、免疫組織化学（ＩＨＣ）、ウエスタンブロット、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）、免疫沈降法、免疫蛍光法、ラジオイムノアッセイ、または質量分析法によって決定される。

任意の先行する態様のいくつかの実施形態において、試料は組織試料、細胞試料、全血試料、血漿試料、血清試料、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、組織試料は、腫瘍組織試料である。いくつかの実施形態において、腫瘍組織試料は、腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、間質細胞、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍組織試料は、ホルマリン固定及びパラフィン包埋（ＦＦＰＥ）試料、保管用試料、新鮮試料、または凍結試料である。

【００３０】
任意の先行する態様のいくつかの実施形態において、個体は腎臓癌について以前に処置されたことがない。いくつかの実施形態において、腎臓癌は、腎細胞癌（ＲＣＣ）である。いくつかの実施形態において、ＲＣＣは転移性ＲＣＣ（ｍＲＣＣ）である。
【００３１】
任意の先行する態様のいくつかの実施形態において、ＶＥＧＦアンタゴニストは、抗ＶＥＧＦ抗体またはＶＥＧＦ受容体（ＶＥＧＦＲ）阻害剤である。いくつかの実施形態において、ＶＥＧＦアンタゴニストは、抗ＶＥＧＦ抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＶＥＧＦ抗体はベバシズマブである。いくつかの実施形態において、ＶＥＧＦアンタゴニストはＶＥＧＦＲ阻害剤である。いくつかの実施形態において、ＶＥＧＦＲ阻害剤は、多標的チロシンキナーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態において、多標的チロシンキナーゼ阻害剤は、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブである。いくつかの実施形態において、多標的チロシンキナーゼ阻害剤はスニチニブである。
【００３２】
任意の先行する態様のうちいくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストはＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、そのリガンド結合パートナーのうちの１つ以上への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１のＰＤ－１への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１のＢ７－１への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１のＰＤ－１及びＢ７－１の両方への結合を阻害する。いくつかの実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、以下からなる群より選択される：ＭＰＤＬ３２８０Ａ（アテゾリズマブ）、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、及びＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、以下の超可変領域（ＨＶＲ）を含む：（ａ）ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨというＨＶＲ－Ｈ１配列（配列番号６３）；（ｂ）ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧというＨＶＲ－Ｈ２配列（配列番号６４）；（ｃ）ＲＨＷＰＧＧＦＤＹというＨＶＲ－Ｈ３配列（配列番号６５）；（ｄ）ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡというＨＶＲ－Ｌ１配列（配列番号６６）；（ｅ）ＳＡＳＦＬＹＳというＨＶＲ－Ｌ２配列（配列番号６７）；及び（ｆ）ＱＱＹＬＹＨＰＡＴというＨＶＲ－Ｌ３配列（配列番号６８）。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＨＷＰＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６９）というアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；
（ｂ）ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＬＹＨＰＡＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号７０）というアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメイン。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメイン。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同

一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または（ｃ）（ａ）にあるようなＶＨドメイン、及び（ｂ）にあるようなＶＬドメイン。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメイン。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または
（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメイン。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメイン。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメイン。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬドメイン。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はアテゾリズマブである。

【００３３】

任意の先行する態様のいくつかの実施形態において、本方法は、追加の治療剤を個体に投与することをさらに包含する。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、免疫療法剤、細胞毒性剤、増殖阻害剤、放射線療法剤、抗血管新生剤、及びそれらの組み合わせからなる群より選択される。

【００３４】

任意の先行する態様のうちのいくつかの実施形態では、個体とは、ヒトである。

【００３５】

別の態様において、本発明は、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある腎臓癌に罹っている個体を同定するためのキットを特徴とし、このキットは：（ａ）その個体由来の試料中の、以下の遺伝子：
ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１もしくはＴＡＰ２；ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ　２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルを決定する発現レベルの決定のための試薬；及び必要に応じて、（ｂ）ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある腎臓癌に罹っている個体を同定するために上記試薬を使用するための説明書、を備える。

【００３６】

先行する態様のうちのいくつかの実施形態において、このキットは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＣＤ８Ａ、Ｅ

ＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルを決定するための試薬を備える。

【００３７】

先行する態様のいくつかの実施形態において、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態において、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態において、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルを決定するための試薬を備える。

【００３８】

先行する態様のうちのいくつかの実施形態において、このキットは、ＰＤ－Ｌ１、及びＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルを決定するための試薬を備える。

【００３９】

別の態様において、本発明は、ＶＥＧＦアンタゴニストによる処置から利益を得る場合がある腎臓癌に罹っている個体を同定するためのキットを特徴とし、このキットは：（ａ）その個体由来の試料中の以下の遺伝子：ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルを決定する発現レベルの決定のための試薬；及び必要に応じて（ｂ）ＶＥＧＦアンタゴニストを含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある腎臓癌に罹っている個体を同定するために上記試薬を使用するための説明書、を備える。いくつかの実施形態では、この抗がん療法は、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストをさらに含む。いくつかの実施形態では、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ

、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態において、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態において、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルを決定するための試薬を備える。

【００４０】

別の態様において、本発明は、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法による処置のための候補である、腎臓癌に罹っている個体を同定するためのアッセイを特徴とし、このアッセイは、個体由来の試料中の以下の遺伝子：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルを決定することを包含し；ここで（ｉ）１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうち１つ以上の発現レベル；あるいは（ｉｉ）１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満である、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法を用いた処置から利益を得る場合がある個体として個体を同定する。

【００４１】

任意の先行する態様のうちのいくつかの実施形態では、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少

なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照発現レベル以上である。

【００４２】

任意の先行する態様のいくつかの実施形態において、試料中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であり、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１またはＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルは、１つ以上の追加の遺伝子の参照発現レベル以上である。

【００４３】

任意の先行する態様のいくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満である。

【００４４】

任意の先行する態様のうちいくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照レベル未満である。

【００４５】

別の態様において、本発明は、ＶＥＧＦアンタゴニストを含む処置のための候補である、腎臓癌に罹っている個体を同定するためのアッセイを特徴とし、このアッセイは、個体由来の試料中の以下の遺伝子：ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルを決定することを包含し、ここで１つ以上の遺伝子の参照発現レベルを上回る、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、ＶＥＧＦアンタゴニストを含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある個体としてその個体を同定する。いくつかの実施形態では、この抗がん療法は、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストをさらに含む。

【００４６】

先行する態様のうちいくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上である。いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上である。いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル以上である。

【００４７】

別の態様において、本発明は、腎臓癌に罹患している個体を処置する方法における使用のためのＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法を特徴とし、ここでは、処置の前に（ｉ）この個体由来の試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうち１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されているか；または（ｉｉ）この個体由来の試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている。

【００４８】

別の態様において、本発明は、腎臓癌に罹患している個体を処置するための医薬の製造におけるＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法の使用を提供し、ここでは処置の前に（ｉ）この個体由来の試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうち１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されているか；または（ｉｉ）この個体由来の試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている。

【００４９】

任意の先行する態様のいくつかの実施形態において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが決定されている。いくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ

以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照レベル以上であることが確認されている。

【００５０】

任意の先行する態様のいくつかの実施形態では、試料中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１またはＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルは、１つ以上の追加の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。

【００５１】

任意の先行する態様のいくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満であることが確認されている。

【００５２】

任意の先行する態様のうちいくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、

ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照レベル未満であることが確認されている。

【００５３】

別の態様において、本発明は、腎臓癌に罹患している個体を処置する方法における使用のためのＶＥＧＦアンタゴニストを特徴とし、ここで処置前に、この個体由来の試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であると確認されている。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストと組み合わせた使用のために製剤化される。

【００５４】

別の態様において、本発明は、腎臓癌に罹患している個体を処置するための医薬の製造におけるＶＥＧＦアンタゴニストの使用を提供し、ここで処置前に、この個体由来の試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、この医薬は、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストと組み合わせた使用のために製剤化される。

【００５５】

任意の先行する態様のいくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル以上であることが確認されている。

【００５６】

任意の先行する態様のいくつかの実施形態において、ＶＥＧＦアンタゴニストは、抗ＶＥＧＦ抗体またはＶＥＧＦ受容体（ＶＥＧＦＲ）阻害剤である。いくつかの実施形態において、ＶＥＧＦアンタゴニストは、抗ＶＥＧＦ抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＶＥＧＦ抗体はベバシズマブである。いくつかの実施形態において、ＶＥＧＦアンタゴニストはＶＥＧＦＲ阻害剤である。いくつかの実施形態において、ＶＥＧＦＲ阻害剤は、多標的チロシンキナーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態において、多標的チロシンキナーゼ阻害剤は、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブである。いくつかの実施形態において、多標的チロシンキナーゼ阻害剤はスニチニブである。

【００５７】

任意の先行する態様のうちいくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、及びＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストはＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、そのリガンド結合パートナーのうちの１つ以上への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１のＰＤ－１への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１のＢ７－１への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１のＰＤ－１及びＢ７－１の両方への結合を阻害する。いくつかの実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、以下からなる群より選択される：ＭＰＤＬ３２８０Ａ（アテゾリズマブ）、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、及びＭＳＢ００

１０７１８Ｃ（アベルマブ）。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、以下の超可変領域（ＨＶＲ）を含む：（ａ）ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨというＨＶＲ－Ｈ１配列（配列番号６３）；（ｂ）ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧというＨＶＲ－Ｈ２配列（配列番号６４）；（ｃ）ＲＨＷＰＧＧＦＤＹというＨＶＲ－Ｈ３配列（配列番号６５）；（ｄ）ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡｔというＨＶＲ－Ｌ１配列（配列番号６６）；（ｅ）ＳＡＳＦＬＹＳというＨＶＲ－Ｌ２配列（配列番号６７）；及び（ｆ）ＱＱＹＬＹＨＰＡＴというＨＶＲ－Ｌ３配列（配列番号６８）。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＨＷＰＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６９）というアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変（ＶＨ）ドメイン；
（ｂ）ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＬＹＨＰＡＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号７０）というアミノ酸配列に対して少なくとも９０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変（ＶＬ）ドメイン；または（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメイン。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメイン。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；
（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９６％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメイン。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９７％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメイン。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９８％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または
（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメイン。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列に対して少なくとも９９％の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメイン。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメイン。いくつかの実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は以下を含む：（ａ）配列番号６９のアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；及び（ｂ）配列番号７０のアミノ酸配列を含むＶＬドメイン。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体はアテゾリズマブである。

【図面の簡単な説明】

【００５８】

【図１】アテゾリズマブ及びベバシズマブの併用処置を受けている腎細胞癌腫（ＲＣＣ）患者の間の経時的な腫瘍負荷を示すグラフである。グラフ上の点は、標的病変についての

長径和（ＳＬＤ）のベースラインからの最大低減を示す。ＰＲ、部分奏効；ＰＤ、進行性疾患；ＳＤ、安定疾患。

【図２】各ＲＣＣ患者についての試験処置の期間を示すグラフである。最初のＰＲまたはＣＲの時間は丸印で示され、最初のＰＤの時間は三角印で示され、処置中止は黒色の棒印で示され、分析時に依然として処置中の患者は矢印で示される。

【図３】ベバシズマブ（「Ｂｅｖ」）処置後の腫瘍バイオマーカーの遺伝子発現レベルを示すグラフである。処置中の腫瘍試料の発現レベルを、ベースライン発現レベル（処置前）と比べて示している。血管特性遺伝子（ＡＮＧＰＴ２、ＣＤ３４、ＤＬＬ４、ＥＧＦＬ７、及びＥＳＭ１）は黒色で示され、ＣＤ８　Ｔ細胞エフェクター遺伝子（ＣＤ８Ａ、ＣＤ８Ｂ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＩＦＮＧ、及びＰＲＦ１）は柄付きの灰色で示され、Ｔｈ１ケモカイン（ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＸＣＬ１３、及びＣＸＣＬ９）は白色で示され、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞遺伝子（ＧＺＭＢ、ＫＬＲＫ１、及びＳＬＡＭＦ７）は塗りつぶした灰色で示される。

【図４】アテゾリズマブ及びベバシズマブの併用（「Ｂｅｖ＋Ａｔｅｚｏ」）処置後の腫瘍バイオマーカーの遺伝子発現レベルを示すグラフである。処置中の腫瘍試料の発現レベルを、ベースライン発現レベル（処置前）と比べて示している。血管特徴遺伝子（ＡＮＧＰＴ２、ＣＤ３４、ＤＬＬ４、ＥＧＦＬ７、及びＥＳＭ１）は黒色で示され、ＣＤ８　Ｔ細胞エフェクター遺伝子（ＣＤ８Ａ、ＣＤ８Ｂ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＩＦＮＧ、及びＰＲＦ１）は柄付きの灰色で示され、Ｔｈ１ケモカイン（ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＸＣＬ１３、及びＣＸＣＬ９）は白色で示され、ＮＫ細胞遺伝子（ＧＺＭＢ、ＫＬＲＫ１、及びＳＬＡＭＦ７）は塗りつぶした灰色で示される。

【図５】免疫組織化学（ＩＨＣ）によって評価した、患者３由来の腫瘍試料における免疫及び脈管構造マーカーのタンパク質発現を示す一連の代表的な画像である。ＣＤ３１は暗灰色に染色され（第１の行）、ＣＤ８は暗灰色に染色され（第２の行）、ＭＨＣ－Ｉは、暗灰色に染色され（第３の行）、ＰＤ－Ｌ１は暗灰色に染色される（第４の行）。処置前の試料は左手の列に示しており、ベバシズマブ後の試料は中央の列に示しており、ベバシズマブ＋アテゾリズマブ後の試料は右手の列に示している。

【図６】ＩＨＣによって評価される、示される時点での免疫及び血管系マーカーの定量化を示す一連のグラフである。ＣＤ３１発現は上部のパネルに示しており、ＣＤ８発現は中央のパネルに示しており、ＭＨＣ－Ｉ発現は下部のパネルに示している。Ｐ値は、対応のあるｔ－検定によって決定された。「ＶＰＯＳＶＥ」とは血管密度の尺度である。

【図７】ＩＨＣによって評価した、患者３由来の腫瘍試料の連続切片由来の免疫及び脈管構造マーカーのタンパク質発現を示す一連の代表的な画像である。第１の行は、ＣＤ３４、アルファ平滑筋アクチン（αＳＭＡ）、及びポドプラニンの発現を示す。第２の行は、ＣＤ８及びＫｉ６７の発現を示す。第３の行は、ＣＤ６８及びＣＤ１６３の発現を示す。処置前の試料は左手の列に示しており、ベバシズマブ後の試料は中央の列に示しており、ベバシズマブ＋アテゾリズマブ後の試料は右手の列に示している。

【図８】ＩＨＣによって評価した、腫瘍試料におけるＣＤ３４及びαＳＭＡのタンパク質発現を示す一連の代表的な画像である。処置前の試料は左手の列に示しており、ベバシズマブ後の試料は中央の列に示しており、ベバシズマブ＋アテゾリズマブ後の試料は右手の列に示している。個々の患者１～６の切片を各行に配列している。各患者の応答も示される。

【図９】ＩＨＣによって評価した、腫瘍の連続切片からの免疫及び脈管構造マーカーのタンパク質発現を示す一連の代表的な画像である。第１の行は、ＣＤ３４、αＳＭＡ、及びポドプラニンの発現を示す。第２の行は、ＣＤ８及びＫｉ６７の発現を示す。第３の行は、ＣＤ６８及びＣＤ１６３の発現を示す。ベバシズマブ後の試料は左手の列に示しており、ベバシズマブ＋アテゾリズマブ後の試料は右手の列に示している。

【図１０】ＩＨＣによって評価した、ベバシズマブ＋アテゾリズマブ後の腫瘍の連続切片からの免疫及び脈管構造マーカーのタンパク質発現を示す一連の代表的な画像である。上部の画像は、ＣＤ３４、αＳＭＡ、及びポドプラニンの発現を示す。中央の画像はＣＤ８

及びＫｉ６７の発現を示す。下部の画像はＣＤ６８及びＣＤ１６３の発現を示す。
【図１１】ベバシズマブ及びベバシズマブ＋アテゾリズマブ処置に応答した、腫瘍におけるＶＥＧＦ転写産物発現の上方調節を示すグラフである。発現を、ハウスキーピング（ＨＫ）遺伝子発現に対して正規化する。各線は個々の患者を表す。
【図１２】ＩＨＣによって評価した、腫瘍切片からのＣＤ８（染色された暗灰色）のタンパク質発現を示す一連の代表的な画像である。処置前の試料は左手の列に示しており、ベバシズマブ後の試料は中央の列に示しており、ベバシズマブ＋アテゾリズマブ後の試料は右手の列に示している。個々の患者１～６の切片を各行に配列している。各患者の応答も示される。
【図１３】ＩＨＣによって評価した、腫瘍切片由来のＣＤ８及びＫｉ６７のタンパク質発現を示す一連の代表的な画像である。処置前の試料は左手の列に示しており、ベバシズマブ後の試料は中央の列に示しており、ベバシズマブ＋アテゾリズマブ後の試料は右手の列に示している。個々の患者１～６の切片を各行に配列している。
【図１４Ａ】処置前の時点の各患者について、１平方ミリメートル（mm^2）の腫瘍面積あたりのＣＤ８またはＫｉ６７及びＣＤ８の両方を発現する細胞の数を示す一連のグラフである。図１４Ａは患者１及び２に関するデータを示す。各患者の応答も示される。
【図１４Ｂ】処置前の時点の各患者について、１平方ミリメートル（mm^2）の腫瘍面積あたりのＣＤ８またはＫｉ６７及びＣＤ８の両方を発現する細胞の数を示す一連のグラフである。図１４Ｂは患者３及び４に関するデータを示す。各患者の応答も示される。
【図１４Ｃ】処置前の時点の各患者について、１平方ミリメートル（mm^2）の腫瘍面積あたりのＣＤ８またはＫｉ６７及びＣＤ８の両方を発現する細胞の数を示す一連のグラフである。図１４Ｃは患者５に関するデータを示す。各患者の応答も示される。
【図１５Ａ】ベバシズマブ後の時点の各患者について、１mm^2の腫瘍面積あたりのＣＤ８またはＫｉ６７及びＣＤ８の両方を発現する細胞の数を示す一連のグラフである。図１５Ａは患者１及び２に関するデータを示す。各患者の応答も示される。
【図１５Ｂ】ベバシズマブ後の時点の各患者について、１mm^2の腫瘍面積あたりのＣＤ８またはＫｉ６７及びＣＤ８の両方を発現する細胞の数を示す一連のグラフである。図１５Ｂは患者３及び５に関するデータを示す。各患者の応答も示される。
【図１５Ｃ】ベバシズマブ後の時点の各患者について、１mm^2の腫瘍面積あたりのＣＤ８またはＫｉ６７及びＣＤ８の両方を発現する細胞の数を示す一連のグラフである。図１５Ｃは患者６に関するデータを示す。各患者の応答も示される。
【図１６Ａ】ベバシズマブ＋アテゾリズマブ後の時点の各患者について、１mm^2の腫瘍面積あたりのＣＤ８またはＫｉ６７及びＣＤ８の両方を発現する細胞の数を示す一連のグラフである。図１６Ａは患者１及び２に関するデータを示す。各患者の応答も示される。
【図１６Ｂ】ベバシズマブ＋アテゾリズマブ後の時点の各患者について、１mm^2の腫瘍面積あたりのＣＤ８またはＫｉ６７及びＣＤ８の両方を発現する細胞の数を示す一連のグラフである。図１６Ｂは患者３及び４に関するデータを示す。各患者の応答も示される。
【図１６Ｃ】ベバシズマブ＋アテゾリズマブ後の時点の各患者について、１mm^2の腫瘍面積あたりのＣＤ８またはＫｉ６７及びＣＤ８の両方を発現する細胞の数を示す一連のグラフである。図１６Ｃは患者５及び６に関するデータを示す。各患者の応答も示される。
【図１７Ａ】ＣＸ３ＣＲ１を発現する腫瘍試料中のＣＤ８＋細胞のパーセンテージを示す一連のフローサイトメトリープロットである。処置前の試料は左手の列に示しており、ベバシズマブ後の試料は中央の列に示しており、ベバシズマブ＋アテゾリズマブ後の試料は右手の列に示している。各行は個々の患者からの結果を示す。図１７Ａは、患者２及び３に関するデータを示す。図１７Ｂは、患者５及び６に関するデータを示す。
【図１７Ｂ】ＣＸ３ＣＲ１を発現する腫瘍試料中のＣＤ８＋細胞のパーセンテージを示す一連のフローサイトメトリープロットである。処置前の試料は左手の列に示しており、ベバシズマブ後の試料は中央の列に示しており、ベバシズマブ＋アテゾリズマブ後の試料は右手の列に示している。各行は個々の患者からの結果を示す。図１７Ｂは、患者５及び６に関するデータを示す。

【図１８】フローサイトメトリー分析に基づく、全ＣＤ８$^{+}$細胞（左）のパーセンテージとしての、及び腫瘍抗原特異的（ＤｅｘＡＰＣ$^{+}$）Ｔ細胞（右）のパーセンテージとしての、ＣＸ３ＣＲ１の発現を示すグラフである。
【図１９】血中の抗原特異的Ｔ細胞の代表的な頻度を示す一連のフローサイトメトリーのプロットである。腫瘍生検の時点と一致する採血による２名のＨＬＡ－Ａ２陽性患者由来の代表的なデータを示している。
【図２０】示される処置の時点での腫瘍中のケモカイン発現（ＣＣＬ２、ＣＣＬ５、ＣＣＲ５、ＣＸ３ＣＬ１、ＣＣＲ７、及びＣＸＣＬ１０）における変化を示す一連のグラフである。発現は、ハウスキーピング（ＨＫ）遺伝子発現に対して正規化された。
【図２１Ａ】患者６由来の腫瘍試料における処置前後の浸潤性リンパ球（ＴＩＬ）のＴＣＲβ配列決定の結果を示す一連のグラフである。各群の上位のクローン（最大２５個）を示している。傾向であるＴＣＲβクローン集団の普及率を、図２１Ａ（下部パネル）、２１Ｂ、及び２１Ｃにおいて、より濃い線で示す。
【図２１Ｂ】患者６由来の腫瘍試料における処置前後の浸潤性リンパ球（ＴＩＬ）のＴＣＲβ配列決定の結果を示す一連のグラフである。各群の上位のクローン（最大２５個）を示している。傾向であるＴＣＲβクローン集団の普及率を、図２１Ａ（下部パネル）、２１Ｂ、及び２１Ｃにおいて、より濃い線で示す。
【図２１Ｃ】患者６由来の腫瘍試料における処置前後の浸潤性リンパ球（ＴＩＬ）のＴＣＲβ配列決定の結果を示す一連のグラフである。各群の上位のクローン（最大２５個）を示している。傾向であるＴＣＲβクローン集団の普及率を、図２１Ａ（下部パネル）、２１Ｂ、及び２１Ｃにおいて、より濃い線で示す。
【図２２】ベバシズマブ＋アテゾリズマブ処置前後の患者３のＴＩＬ由来のＴＣＲβ配列決定の結果を示すグラフである。
【図２３Ａ】患者２、３、及び６の、処置前のＰＢＭＣ、ベバシズマブ＋アテゾリズマブ後の末梢血単核球細胞（ＰＢＭＣ）、及びベバシズマブ＋アテゾリズマブ後のＴＩＬのＴＣＲβ配列決定の結果を示す一連のグラフである。図２３Ａは患者２及び３に関するデータを示し、図２３Ｂは患者６に関するデータを示す。各群の上位のクローン（最大２５個）を示している。
【図２３Ｂ】患者２、３、及び６の、処置前のＰＢＭＣ、ベバシズマブ＋アテゾリズマブ後の末梢血単核球細胞（ＰＢＭＣ）、及びベバシズマブ＋アテゾリズマブ後のＴＩＬのＴＣＲβ配列決定の結果を示す一連のグラフである。図２３Ａは患者２及び３に関するデータを示し、図２３Ｂは患者６に関するデータを示す。各群の上位のクローン（最大２５個）を示している。
【図２４】患者３及び６に関する各処置の時点でのＰＢＭＣプールとＴＩＬプールとの比較におけるウイルス抗原特異的クローンの数を示すヒートマップである。
【図２５】示された遺伝子発現サブグループにおける無増悪生存期間（ＰＦＳ）と相関する全奏効率（ＯＲＲ）を示すグラフである。アテゾ、アテゾリズマブ；アテゾ＋ベバ（ａｔｅｚｏ＋ｂｅｖ）；アテゾリズマブ及びベバシズマブ。Ａｎｇは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４を示し；Ｔｅｆｆは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１を示す。
【図２６】ＲＣＣ腫瘍における血管新生遺伝子、免疫関連遺伝子、及び骨髄関連遺伝子のトランスクリプトームマップを示すヒートマップである。
【図２７】図２７Ａ及び図２７Ｂは、アテゾリズマブへのベバシズマブの追加が、Ｔエフェクター（Ｔｅｆｆ）高／骨髄性炎症（Ｍｙｅｌｏｉｄ）高サブグループ（図２７Ｂ）では改善されたＰＦＳ利益を伴ったが、Ｔｅｆｆ高骨髄性低サブグループ（図２７Ａ）では伴わなかったことを示す一連のグラフである。Ｔｅｆｆは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１を示す。骨髄は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２を示す。高：≧発現中央値、低：＜発現中央値。
【図２８】骨髄性遺伝子（ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２）が、Ｔｅｔｅ遺伝子とは無関係に、実施例５に記載される研究のＡｔｅ

ｚｏ＋Ｂｅｖ群内で骨髄性高（Ｍｙｅｌｏｉｄ　Ｈｉｇｈ）患者と骨髄性低（Ｍｙｅｌｏｉｄ　Ｌｏｗ）患者とを比較すると、比較的悪いＰＦＳ転帰と関連していたことを示すグラフである。スニチニブ（Ｓｕｎ）と比較した場合、Ａｔｅｏ＋Ｂｅｖは、骨髄性高集団においてＳｕｎと変わらなかったが、Ａｔｅｚｏ＋Ｂｅｖは、骨髄性低集団において改善されたＰＦＳ利益を実証した。高：≧発現中央値、低：＜発現中央値。

【図２９】図２９Ａ及び２９Ｂは、血管新生低（Ａｎｇｉｏｇｅｎｅｓｉｓ　ｌｏｗ）サブグループにおいてアテゾリズマブ＋ベバシズマブがスニチニブと比較して改善されたＰＦＳを示した（図２９Ａ）のに対し、スニチニブ処置は、血管新生高（Ａｎｇｉｏｇｅｎｅｓｉｓ　ｈｉｇｈ）サブグループにおいて改善されたＰＦＳを示した（図２９Ｂ）ことを示す一連のグラフである。血管新生遺伝子（ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４）の高い（≧発現中央値）または低い（＜発現中央値）発現を有する患者についてのＰＦＳを、示した治療群について示している。

【図３０－１】図３０Ａ～３０Ｃは、スニチニブ処置が血管新生低サブセットと比較して血管新生高サブセットにおいて改善されたＰＦＳを実証したことを示す一連のグラフである。スニチニブ（図３０Ａ）、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ（図３０Ｂ）、及びアテゾリズマブ（図３０Ｃ）の治療群における患者のＰＦＳを、高い（≧発現中央値）または低い（＜発現中央値）発現の血管新生遺伝子（ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４）を有する患者サブグループについて評価した。グラフの下の表は、ハザード比（ＨＲ）と９５％信頼区間（９５％ＣＩ）を示す。

【図３０－２】図３０Ａ～３０Ｃは、スニチニブ処置が血管新生低サブセットと比較して血管新生高サブセットにおいて改善されたＰＦＳを実証したことを示す一連のグラフである。スニチニブ（図３０Ａ）、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ（図３０Ｂ）、及びアテゾリズマブ（図３０Ｃ）の治療群における患者のＰＦＳを、高い（≧発現中央値）または低い（＜発現中央値）発現の血管新生遺伝子（ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４）を有する患者サブグループについて評価した。グラフの下の表は、ハザード比（ＨＲ）と９５％信頼区間（９５％ＣＩ）を示す。

【図３１】図３１Ａ及び図３１Ｂは、Ｔｅｆｆ高サブセットにおいて、アテゾリズマブ＋ベバシズマブがスニチニブと比較して改善されたＰＦＳを示したことを示す一連のグラフである。Ｔｅｆｆ遺伝子（ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１）の発現が高い（≧発現中央値）（図３１Ａ）または低い（＜発現中央値）（図３１Ｂ）患者のＰＦＳを示した治療群について示す。

【図３２－１】図３２Ａ～３２Ｃは、アテゾリズマブ＋ベバシズマブが、Ｔｅｆｆ高サブグループ対Ｔｅｆｆ低サブグループにおいて改善されたＰＦＳを示したことを示す一連のグラフである。スニチニブ（図３２Ａ）、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ（図３２Ｃ）、及びアテゾリズマブ（図３２Ｃ）の治療群における患者のＰＦＳを、Ｔｅｆｆ遺伝子（ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１）の高い（≧発現中央値）発現または低い（＜発現中央値）発現の患者サブグループについて評価した。グラフの下の表は、ハザード比（ＨＲ）と９５％信頼区間（９５％ＣＩ）を示す。

【図３２－２】図３２Ａ～３２Ｃは、アテゾリズマブ＋ベバシズマブが、Ｔｅｆｆ高サブグループ対Ｔｅｆｆ低サブグループにおいて改善されたＰＦＳを示したことを示す一連のグラフである。スニチニブ（図３２Ａ）、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ（図３２Ｃ）、及びアテゾリズマブ（図３２Ｃ）の治療群における患者のＰＦＳを、Ｔｅｆｆ遺伝子（ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１）の高い（≧発現中央値）発現または低い（＜発現中央値）発現の患者サブグループについて評価した。グラフの下の表は、ハザード比（ＨＲ）と９５％信頼区間（９５％ＣＩ）を示す。

【図３３】ＩＭｍｏｔｉｏｎ１５０治験において３つの治療群のうちの１つに無作為化された患者のフローチャートを示す概略図である：スニチニブ、アテゾリズマブ単独療法、またはアテゾリズマブ＋ベバシズマブの併用。スニチニブ群の１人の患者は、同意の撤回のせいで治験薬を投与されず、安全性解析から除外された。

【図３４Ａ】図３４Ａ～３４Ｃは、ＰＤ－Ｌ１＋ＩＣを用いたｍＲＣＣ患者におけるアテ

ゾリズマブ＋ベバシズマブに関連する陽性独立審査機関（ＩＲＦ）が評価した有効性を示す一連のグラフである。カプラン－マイヤー曲線は、３３ヶ月にわたるＩＴＴ集団（図３４Ａ）及びＰＤ－Ｌ１＋（ＩＨＣによるＩＣ上で１％以上のＰＤ－Ｌ１発現）集団（図３４Ｂ）におけるアテゾリズマブ　ベバシズマブ、アテゾリズマブ単独療法、及びスニチニブ治療群におけるＩＲＦ評価中央値ＰＦＳを表す。打ち切られたデータは、カプラン－マイヤー曲線において垂直の目盛りで示されている。各治療群のＩＴＴ集団及びＰＤ－Ｌ１＋集団についての部分奏効（ＰＲ）及び完全奏効（ＣＲ）で表される客観的奏効率（ＯＲＲ）（図３４Ｃ）。

【図３４Ｂ】図３４Ａ～３４Ｃは、ＰＤ－Ｌ１＋ＩＣを用いたｍＲＣＣ患者におけるアテゾリズマブ＋ベバシズマブに関連する陽性独立審査機関（ＩＲＦ）が評価した有効性を示す一連のグラフである。カプラン－マイヤー曲線は、３３ヶ月にわたるＩＴＴ集団（図３４Ａ）及びＰＤ－Ｌ１＋（ＩＨＣによるＩＣ上で１％以上のＰＤ－Ｌ１発現）集団（図３４Ｂ）におけるアテゾリズマブ　ベバシズマブ、アテゾリズマブ単独療法、及びスニチニブ治療群におけるＩＲＦ評価中央値ＰＦＳを表す。打ち切られたデータは、カプラン－マイヤー曲線において垂直の目盛りで示されている。各治療群のＩＴＴ集団及びＰＤ－Ｌ１＋集団についての部分奏効（ＰＲ）及び完全奏効（ＣＲ）で表される客観的奏効率（ＯＲＲ）（図３４Ｃ）。

【図３４Ｃ】図３４Ａ～３４Ｃは、ＰＤ－Ｌ１＋ＩＣを用いたｍＲＣＣ患者におけるアテゾリズマブ＋ベバシズマブに関連する陽性独立審査機関（ＩＲＦ）が評価した有効性を示す一連のグラフである。カプラン－マイヤー曲線は、３３ヶ月にわたるＩＴＴ集団（図３４Ａ）及びＰＤ－Ｌ１＋（ＩＨＣによるＩＣ上で１％以上のＰＤ－Ｌ１発現）集団（図３４Ｂ）におけるアテゾリズマブ　ベバシズマブ、アテゾリズマブ単独療法、及びスニチニブ治療群におけるＩＲＦ評価中央値ＰＦＳを表す。打ち切られたデータは、カプラン－マイヤー曲線において垂直の目盛りで示されている。各治療群のＩＴＴ集団及びＰＤ－Ｌ１＋集団についての部分奏効（ＰＲ）及び完全奏効（ＣＲ）で表される客観的奏効率（ＯＲＲ）（図３４Ｃ）。

【図３５Ａ】図３５Ａ～３５Ｂは、ＰＤ－Ｌ１＋ＩＣを用いたｍＲＣＣ患者におけるアテゾリズマブ＋ベバシズマブに関連する研究者（ＩＮＶ）が評価したＰＦＳを示す一連のグラフである。カプラン－マイヤー曲線は、３３ヶ月にわたるＩＴＴ集団（図３５Ａ）及びＰＤ－Ｌ１＋（ＩＨＣによるＩＣ上で１％以上のＰＤ－Ｌ１発現）集団（図３５Ｂ）におけるアテゾリズマブ＋ベバシズマブ、アテゾリズマブ単独療法、及びスニチニブ治療群におけるＩＮＶ評価中央値ＰＦＳを表す。打ち切られたデータは、カプラン－マイヤー曲線において垂直の目盛りで示されている。

【図３５Ｂ】図３５Ａ～３５Ｂは、ＰＤ－Ｌ１＋ＩＣを用いたｍＲＣＣ患者におけるアテゾリズマブ＋ベバシズマブに関連する研究者（ＩＮＶ）が評価したＰＦＳを示す一連のグラフである。カプラン－マイヤー曲線は、３３ヶ月にわたるＩＴＴ集団（図３５Ａ）及びＰＤ－Ｌ１＋（ＩＨＣによるＩＣ上で１％以上のＰＤ－Ｌ１発現）集団（図３５Ｂ）におけるアテゾリズマブ＋ベバシズマブ、アテゾリズマブ単独療法、及びスニチニブ治療群におけるＩＮＶ評価中央値ＰＦＳを表す。打ち切られたデータは、カプラン－マイヤー曲線において垂直の目盛りで示されている。

【図３６Ａ】図３６Ａ及び図３６Ｂは、主要なサブグループにおけるＩＲＦ評価のＰＦＳハザード比（ＨＲ）を示す一連のフォレストプロット（Ｆｏｒｅｓｔ　ｐｌｏｔ）である。このフォレストプロットは、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ（図３６Ａ）及びアテゾリズマブ単独療法（図３６Ｂ）についての特定の患者サブグループにおけるＰＦＳ中央値対スニチニブＨＲを示す。分析は階層化されなかった。

【図３６Ｂ】図３６Ａ及び図３６Ｂは、主要なサブグループにおけるＩＲＦ評価のＰＦＳハザード比（ＨＲ）を示す一連のフォレストプロット（Ｆｏｒｅｓｔ　ｐｌｏｔ）である。このフォレストプロットは、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ（図３６Ａ）及びアテゾリズマブ単独療法（図３６Ｂ）についての特定の患者サブグループにおけるＰＦＳ中央値対スニチニブＨＲを示す。分析は階層化されなかった。

【図３７Ａ】図３７Ａ及び図３７Ｂは、有害事象（ＡＥ）を示す一連のグラフであり、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ対スニチニブ群の間で＞５％の頻度差（図３７Ａ）及びアテゾリズマブ対スニチニブ集団内で≧２０％の頻度（図３７Ｂ）である。

【図３７Ｂ】図３７Ａ及び図３７Ｂは、有害事象（ＡＥ）を示す一連のグラフであり、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ対スニチニブ群の間で＞５％の頻度差（図３７Ａ）及びアテゾリズマブ対スニチニブ集団内で≧２０％の頻度（図３７Ｂ）である。

【図３８－１】図３８Ａは、２６３個の処置前腫瘍（列）における目的の遺伝子（列）の発現を示すヒートマップである。血管新生、免疫及び抗原提示、ならびに骨髄性炎症に関連する遺伝子の正規化カウントを、視覚化の前にＺスコア変換した。試料の注釈には、腫瘍浸潤性免疫細胞（ＩＣ）のＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ状態、肉腫様特徴の存在、ＭＳＫＣＣスコア、及び腫瘍病期が含まれる。図３８Ｂは、平均ＣＤ３１　ＩＨＣ染色強度が$Angio^{低}$集団より$Angio^{高}$集団の方が高いことを示すグラフである（両側ｔ検定、Ｐ＝４．１９×10^{-21}）。グループあたりの試料数はグラフの上に示されている。図３８Ｃ及び３８Ｄは、Ｔｅｆｆ特徴スコアが、ＩＨＣによるＩＣ上のＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベル（図３８Ｃ；Ｗａｌｄ検定Ｐ＝３．２６×10^{-20}）及びＩＨＣによる腫瘍内ＣＤ８Ａタンパク質発現（図３８Ｄ；両側ｔ検定Ｐ＝１．２６×10^{-28}）と関連することを示す一連のグラフである。各グループの試料数は、各グラフの上に示されている。図３８Ｅは、各治療群における$Angio^{高}$及び$Angio^{低}$集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｆは、各治療群内の$Angio^{高}$集団対$Angio^{低}$集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｇ及び３８Ｈは、$Angio^{低}$（図３８Ｇ）及び$Angio^{高}$（図３８Ｈ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｉは、各治療群についての$Teff^{高}$集団及び$Teff^{低}$集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｊは、各治療群内の$Teff^{高}$集団対$Teff^{低}$集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｋ及び３８Ｌは、$Teff^{低}$（図３８Ｋ）及び$Teff^{高}$（図３８Ｌ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｍ及び３８Ｎは、$Teff^{高}Myeloid^{低}$（図３８Ｍ）及び$Teff^{高}Myeloid^{高}$（図３８Ｎ）サブグループにおけるＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（ＨＲはアテゾリズマブ単独療法に対して算出）を示す一連のグラフである。打ち切られたデータは、カプラン－マイヤー曲線において垂直の目盛りで示されている。ＰＦＳの全てのＨＲ及びＣＩ値は、Ｃｏｘ比例ハザード回帰モデルから抽出され；１群あたりの生存期間中央値が示されている。

【図３８－２】図３８Ａは、２６３個の処置前腫瘍（列）における目的の遺伝子（列）の発現を示すヒートマップである。血管新生、免疫及び抗原提示、ならびに骨髄性炎症に関連する遺伝子の正規化カウントを、視覚化の前にＺスコア変換した。試料の注釈には、腫瘍浸潤性免疫細胞（ＩＣ）のＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ状態、肉腫様特徴の存在、ＭＳＫＣＣスコア、及び腫瘍病期が含まれる。図３８Ｂは、平均ＣＤ３１　ＩＨＣ染色強度が$Angio^{低}$集団より$Angio^{高}$集団の方が高いことを示すグラフである（両側ｔ検定、Ｐ＝４．１９×10^{-21}）。グループあたりの試料数はグラフの上に示されている。図３８Ｃ及び３８Ｄは、Ｔｅｆｆ特徴スコアが、ＩＨＣによるＩＣ上のＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベル（図３８Ｃ；Ｗａｌｄ検定Ｐ＝３．２６×10^{-20}）及びＩＨＣによる腫瘍内ＣＤ８Ａタンパク質発現（図３８Ｄ；両側ｔ検定Ｐ＝１．２６×10^{-28}）と関連することを示す一連のグラフである。各グループの試料数は、各グラフの上に示されている。図３８Ｅは、各治療群における$Angio^{高}$及び$Angio^{低}$集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｆは、各治療群内の$Angio^{高}$集団対$Angio^{低}$集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｇ及び３８Ｈは、$Angio^{低}$（図３８

Ｇ）及びＡｎｇｉｏ^{高}（図３８Ｈ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｉは、各治療群についてのＴｅｆｆ^{高}集団及びＴｅｆｆ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｊは、各治療群内のＴｅｆｆ^{高}集団対Ｔｅｆｆ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｋ及び３８Ｌは、Ｔｅｆｆ^{低}（図３８Ｋ）及びＴｅｆｆ^{高}（図３８Ｌ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｍ及び３８Ｎは、Ｔｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{低}（図３８Ｍ）及びＴｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{高}（図３８Ｎ）サブグループにおけるＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（ＨＲはアテゾリズマブ単独療法に対して算出）を示す一連のグラフである。打ち切られたデータは、カプラン－マイヤー曲線において垂直の目盛りで示されている。ＰＦＳの全てのＨＲ及びＣＩ値は、Ｃｏｘ比例ハザード回帰モデルから抽出され；１群あたりの生存期間中央値が示されている。

【図３８－３】図３８Ａは、２６３個の処置前腫瘍（列）における目的の遺伝子（列）の発現を示すヒートマップである。血管新生、免疫及び抗原提示、ならびに骨髄性炎症に関連する遺伝子の正規化カウントを、視覚化の前にＺスコア変換した。試料の注釈には、腫瘍浸潤性免疫細胞（ＩＣ）のＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ状態、肉腫様特徴の存在、ＭＳＫＣＣスコア、及び腫瘍病期が含まれる。図３８Ｂは、平均ＣＤ３１　ＩＨＣ染色強度がＡｎｇｉｏ^{低}集団よりＡｎｇｉｏ^{高}集団の方が高いことを示すグラフである（両側ｔ検定、Ｐ＝４．１９×１０$^{－２１}$）。グループあたりの試料数はグラフの上に示されている。図３８Ｃ及び３８Ｄは、Ｔｅｆｆ特徴スコアが、ＩＨＣによるＩＣ上のＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベル（図３８Ｃ；Ｗａｌｄ検定Ｐ＝３．２６×１０$^{－２０}$）及びＩＨＣによる腫瘍内ＣＤ８Ａタンパク質発現（図３８Ｄ；両側ｔ検定Ｐ＝１．２６×１０$^{－２８}$）と関連することを示す一連のグラフである。各グループの試料数は、各グラフの上に示されている。図３８Ｅは、各治療群におけるＡｎｇｉｏ^{高}及びＡｎｇｉｏ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｆは、各治療群内のＡｎｇｉｏ^{高}集団対Ａｎｇｉｏ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｇ及び３８Ｈは、Ａｎｇｉｏ^{低}（図３８Ｇ）及びＡｎｇｉｏ^{高}（図３８Ｈ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｉは、各治療群についてのＴｅｆｆ^{高}集団及びＴｅｆｆ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｊは、各治療群内のＴｅｆｆ^{高}集団対Ｔｅｆｆ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｋ及び３８Ｌは、Ｔｅｆｆ^{低}（図３８Ｋ）及びＴｅｆｆ^{高}（図３８Ｌ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｍ及び３８Ｎは、Ｔｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{低}（図３８Ｍ）及びＴｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{高}（図３８Ｎ）サブグループにおけるＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（ＨＲはアテゾリズマブ単独療法に対して算出）を示す一連のグラフである。打ち切られたデータは、カプラン－マイヤー曲線において垂直の目盛りで示されている。ＰＦＳの全てのＨＲ及びＣＩ値は、Ｃｏｘ比例ハザード回帰モデルから抽出され；１群あたりの生存期間中央値が示されている。

【図３８－４】図３８Ａは、２６３個の処置前腫瘍（列）における目的の遺伝子（列）の発現を示すヒートマップである。血管新生、免疫及び抗原提示、ならびに骨髄性炎症に関連する遺伝子の正規化カウントを、視覚化の前にＺスコア変換した。試料の注釈には、腫瘍浸潤性免疫細胞（ＩＣ）のＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ状態、肉腫様特徴の存在、ＭＳＫＣＣスコア、及び腫瘍病期が含まれる。図３８Ｂは、平均ＣＤ３１　ＩＨＣ染色強度がＡｎｇｉｏ^{低}集団よりＡｎｇｉｏ^{高}集団の方が高いことを示すグラフである（両側ｔ検定、Ｐ＝４．１９×１０$^{－２１}$）。グループあたりの試料数はグラフの上に示されている。図３８Ｃ

及び３８Ｄは、Ｔｅｆｆ特徴スコアが、ＩＨＣによるＩＣ上のＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベル（図３８Ｃ；Ｗａｌｄ検定Ｐ＝３．２６×１０$^{-20}$）及びＩＨＣによる腫瘍内ＣＤ８Ａタンパク質発現（図３８Ｄ；両側ｔ検定Ｐ＝１．２６×１０$^{-28}$）と関連することを示す一連のグラフである。各グループの試料数は、各グラフの上に示されている。図３８Ｅは、各治療群におけるＡｎｇｉｏ^{高}及びＡｎｇｉｏ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｆは、各治療群内のＡｎｇｉｏ^{高}集団対Ａｎｇｉｏ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｇ及び３８Ｈは、Ａｎｇｉｏ^{低}（図３８Ｇ）及びＡｎｇｉｏ^{高}（図３８Ｈ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｉは、各治療群についてのＴｅｆｆ^{高}集団及びＴｅｆｆ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｊは、各治療群内のＴｅｆｆ^{高}集団対Ｔｅｆｆ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｋ及び３８Ｌは、Ｔｅｆｆ^{低}（図３８Ｋ）及びＴｅｆｆ^{高}（図３８Ｌ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｍ及び３８Ｎは、Ｔｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{低}（図３８Ｍ）及びＴｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{高}（図３８Ｎ）サブグループにおけるＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（ＨＲはアテゾリズマブ単独療法に対して算出）を示す一連のグラフである。打ち切られたデータは、カプラン－マイヤー曲線において垂直の目盛りで示されている。ＰＦＳの全てのＨＲ及びＣＩ値は、Ｃｏｘ比例ハザード回帰モデルから抽出され；１群あたりの生存期間中央値が示されている。

【図３８－５】図３８Ａは、２６３個の処置前腫瘍（列）における目的の遺伝子（列）の発現を示すヒートマップである。血管新生、免疫及び抗原提示、ならびに骨髄性炎症に関連する遺伝子の正規化カウントを、視覚化の前にＺスコア変換した。試料の注釈には、腫瘍浸潤性免疫細胞（ＩＣ）のＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ状態、肉腫様特徴の存在、ＭＳＫＣＣスコア、及び腫瘍病期が含まれる。図３８Ｂは、平均ＣＤ３１　ＩＨＣ染色強度がＡｎｇｉｏ^{低}集団よりＡｎｇｉｏ^{高}集団の方が高いことを示すグラフである（両側ｔ検定、Ｐ＝４．１９×１０$^{-21}$）。グループあたりの試料数はグラフの上に示されている。図３８Ｃ及び３８Ｄは、Ｔｅｆｆ特徴スコアが、ＩＨＣによるＩＣ上のＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベル（図３８Ｃ；Ｗａｌｄ検定Ｐ＝３．２６×１０$^{-20}$）及びＩＨＣによる腫瘍内ＣＤ８Ａタンパク質発現（図３８Ｄ；両側ｔ検定Ｐ＝１．２６×１０$^{-28}$）と関連することを示す一連のグラフである。各グループの試料数は、各グラフの上に示されている。図３８Ｅは、各治療群におけるＡｎｇｉｏ^{高}及びＡｎｇｉｏ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｆは、各治療群内のＡｎｇｉｏ^{高}集団対Ａｎｇｉｏ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｇ及び３８Ｈは、Ａｎｇｉｏ^{低}（図３８Ｇ）及びＡｎｇｉｏ^{高}（図３８Ｈ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｉは、各治療群についてのＴｅｆｆ^{高}集団及びＴｅｆｆ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｊは、各治療群内のＴｅｆｆ^{高}集団対Ｔｅｆｆ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｋ及び３８Ｌは、Ｔｅｆｆ^{低}（図３８Ｋ）及びＴｅｆｆ^{高}（図３８Ｌ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｍ及び３８Ｎは、Ｔｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{低}（図３８Ｍ）及びＴｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{高}（図３８Ｎ）サブグループにおけるＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（ＨＲはアテゾリズマブ単独療法に対して算出）を示す一連のグラフである。打ち切られたデータは、カプラン－マイヤー曲線において垂直の目盛りで示されている。ＰＦＳの全てのＨＲ及びＣＩ値は、Ｃｏｘ比例ハザード回帰モデルから抽出され；１群あたりの

生存期間中央値が示されている。

【図３８－６】図３８Ａは、２６３個の処置前腫瘍（列）における目的の遺伝子（列）の発現を示すヒートマップである。血管新生、免疫及び抗原提示、ならびに骨髄性炎症に関連する遺伝子の正規化カウントを、視覚化の前にＺスコア変換した。試料の注釈には、腫瘍浸潤性免疫細胞（ＩＣ）のＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ状態、肉腫様特徴の存在、ＭＳＫＣＣスコア、及び腫瘍病期が含まれる。図３８Ｂは、平均ＣＤ３１　ＩＨＣ染色強度がＡｎｇｉｏ^{低}集団よりＡｎｇｉｏ^{高}集団の方が高いことを示すグラフである（両側ｔ検定、Ｐ＝４．１９×１０$^{－２１}$）。グループあたりの試料数はグラフの上に示されている。図３８Ｃ及び３８Ｄは、Ｔｅｆｆ特徴スコアが、ＩＨＣによるＩＣ上のＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベル（図３８Ｃ；Ｗａｌｄ検定Ｐ＝３．２６×１０$^{－２０}$）及びＩＨＣによる腫瘍内ＣＤ８Ａタンパク質発現（図３８Ｄ；両側ｔ検定Ｐ＝１．２６×１０$^{－２８}$）と関連することを示す一連のグラフである。各グループの試料数は、各グラフの上に示されている。図３８Ｅは、各治療群におけるＡｎｇｉｏ^{高}及びＡｎｇｉｏ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｆは、各治療群内のＡｎｇｉｏ^{高}集団対Ａｎｇｉｏ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｇ及び３８Ｈは、Ａｎｇｉｏ^{低}（図３８Ｇ）及びＡｎｇｉｏ^{高}（図３８Ｈ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｉは、各治療群についてのＴｅｆｆ^{高}集団及びＴｅｆｆ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｊは、各治療群内のＴｅｆｆ^{高}集団対Ｔｅｆｆ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｋ及び３８Ｌは、Ｔｅｆｆ^{低}（図３８Ｋ）及びＴｅｆｆ^{高}（図３８Ｌ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｍ及び３８Ｎは、Ｔｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{低}（図３８Ｍ）及びＴｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{高}（図３８Ｎ）サブグループにおけるＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（ＨＲはアテゾリズマブ単独療法に対して算出）を示す一連のグラフである。打ち切られたデータは、カプラン－マイヤー曲線において垂直の目盛りで示されている。ＰＦＳの全てのＨＲ及びＣＩ値は、Ｃｏｘ比例ハザード回帰モデルから抽出され；１群あたりの生存期間中央値が示されている。

【図３８－７】図３８Ａは、２６３個の処置前腫瘍（列）における目的の遺伝子（列）の発現を示すヒートマップである。血管新生、免疫及び抗原提示、ならびに骨髄性炎症に関連する遺伝子の正規化カウントを、視覚化の前にＺスコア変換した。試料の注釈には、腫瘍浸潤性免疫細胞（ＩＣ）のＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ状態、肉腫様特徴の存在、ＭＳＫＣＣスコア、及び腫瘍病期が含まれる。図３８Ｂは、平均ＣＤ３１　ＩＨＣ染色強度がＡｎｇｉｏ^{低}集団よりＡｎｇｉｏ^{高}集団の方が高いことを示すグラフである（両側ｔ検定、Ｐ＝４．１９×１０$^{－２１}$）。グループあたりの試料数はグラフの上に示されている。図３８Ｃ及び３８Ｄは、Ｔｅｆｆ特徴スコアが、ＩＨＣによるＩＣ上のＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベル（図３８Ｃ；Ｗａｌｄ検定Ｐ＝３．２６×１０$^{－２０}$）及びＩＨＣによる腫瘍内ＣＤ８Ａタンパク質発現（図３８Ｄ；両側ｔ検定Ｐ＝１．２６×１０$^{－２８}$）と関連することを示す一連のグラフである。各グループの試料数は、各グラフの上に示されている。図３８Ｅは、各治療群におけるＡｎｇｉｏ^{高}及びＡｎｇｉｏ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｆは、各治療群内のＡｎｇｉｏ^{高}集団対Ａｎｇｉｏ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｇ及び３８Ｈは、Ａｎｇｉｏ^{低}（図３８Ｇ）及びＡｎｇｉｏ^{高}（図３８Ｈ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｉは、各治療群についてのＴｅｆｆ^{高}集団及びＴｅｆｆ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｊは、各治療群内のＴｅｆｆ^{高}集団対Ｔｅｆｆ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣ

Ｉのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｋ及び３８Ｌは、Ｔｅｆｆ^{低}（図３８Ｋ）及びＴｅｆｆ^{高}（図３８Ｌ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｍ及び３８Ｎは、Ｔｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{低}（図３８Ｍ）及びＴｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{高}（図３８Ｎ）サブグループにおけるＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（ＨＲはアテゾリズマブ単独療法に対して算出）を示す一連のグラフである。打ち切られたデータは、カプラン－マイヤー曲線において垂直の目盛りで示されている。ＰＦＳの全てのＨＲ及びＣＩ値は、Ｃｏｘ比例ハザード回帰モデルから抽出され；１群あたりの生存期間中央値が示されている。

【図３８－８】図３８Ａは、２６３個の処置前腫瘍（列）における目的の遺伝子（列）の発現を示すヒートマップである。血管新生、免疫及び抗原提示、ならびに骨髄性炎症に関連する遺伝子の正規化カウントを、視覚化の前にＺスコア変換した。試料の注釈には、腫瘍浸潤性免疫細胞（ＩＣ）のＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ状態、肉腫様特徴の存在、ＭＳＫＣＣスコア、及び腫瘍病期が含まれる。図３８Ｂは、平均ＣＤ３１　ＩＨＣ染色強度がＡｎｇｉｏ^{低}集団よりＡｎｇｉｏ^{高}集団の方が高いことを示すグラフである（両側ｔ検定、Ｐ＝４．１９×１０$^{－２１}$）。グループあたりの試料数はグラフの上に示されている。図３８Ｃ及び３８Ｄは、Ｔｅｆｆ特徴スコアが、ＩＨＣによるＩＣ上のＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベル（図３８Ｃ；Ｗａｌｄ検定Ｐ＝３．２６×１０$^{－２０}$）及びＩＨＣによる腫瘍内ＣＤ８Ａタンパク質発現（図３８Ｄ；両側ｔ検定Ｐ＝１．２６×１０$^{－２８}$）と関連することを示す一連のグラフである。各グループの試料数は、各グラフの上に示されている。図３８Ｅは、各治療群におけるＡｎｇｉｏ^{高}及びＡｎｇｉｏ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｆは、各治療群内のＡｎｇｉｏ^{高}集団対Ａｎｇｉｏ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｇ及び３８Ｈは、Ａｎｇｉｏ^{低}（図３８Ｇ）及びＡｎｇｉｏ^{高}（図３８Ｈ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｉは、各治療群についてのＴｅｆｆ^{高}集団及びＴｅｆｆ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｊは、各治療群内のＴｅｆｆ^{高}集団対Ｔｅｆｆ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｋ及び３８Ｌは、Ｔｅｆｆ^{低}（図３８Ｋ）及びＴｅｆｆ^{高}（図３８Ｌ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｍ及び３８Ｎは、Ｔｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{低}（図３８Ｍ）及びＴｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{高}（図３８Ｎ）サブグループにおけるＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（ＨＲはアテゾリズマブ単独療法に対して算出）を示す一連のグラフである。打ち切られたデータは、カプラン－マイヤー曲線において垂直の目盛りで示されている。ＰＦＳの全てのＨＲ及びＣＩ値は、Ｃｏｘ比例ハザード回帰モデルから抽出され；１群あたりの生存期間中央値が示されている。

【図３８－９】図３８Ａは、２６３個の処置前腫瘍（列）における目的の遺伝子（列）の発現を示すヒートマップである。血管新生、免疫及び抗原提示、ならびに骨髄性炎症に関連する遺伝子の正規化カウントを、視覚化の前にＺスコア変換した。試料の注釈には、腫瘍浸潤性免疫細胞（ＩＣ）のＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ状態、肉腫様特徴の存在、ＭＳＫＣＣスコア、及び腫瘍病期が含まれる。図３８Ｂは、平均ＣＤ３１　ＩＨＣ染色強度がＡｎｇｉｏ^{低}集団よりＡｎｇｉｏ^{高}集団の方が高いことを示すグラフである（両側ｔ検定、Ｐ＝４．１９×１０$^{－２１}$）。グループあたりの試料数はグラフの上に示されている。図３８Ｃ及び３８Ｄは、Ｔｅｆｆ特徴スコアが、ＩＨＣによるＩＣ上のＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベル（図３８Ｃ；Ｗａｌｄ検定Ｐ＝３．２６×１０$^{－２０}$）及びＩＨＣによる腫瘍内ＣＤ８Ａタンパク質発現（図３８Ｄ；両側ｔ検定Ｐ＝１．２６×１０$^{－２８}$）と関連することを示す一連のグラフである。各グループの試料数は、各グラフの上に示されている。図３８Ｅは、各治療群におけるＡｎｇｉｏ^{高}及びＡｎｇｉｏ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋

ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｆは、各治療群内のＡｎｇｉｏ^{高}集団対Ａｎｇｉｏ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｇ及び３８Ｈは、Ａｎｇｉｏ^{低}（図３８Ｇ）及びＡｎｇｉｏ^{高}（図３８Ｈ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｉは、各治療群についてのＴｅｆｆ^{高}集団及びＴｅｆｆ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｊは、各治療群内のＴｅｆｆ^{高}集団対Ｔｅｆｆ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｋ及び３８Ｌは、Ｔｅｆｆ^{低}（図３８Ｋ）及びＴｅｆｆ^{高}（図３８Ｌ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｍ及び３８Ｎは、Ｔｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{低}（図３８Ｍ）及びＴｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{高}（図３８Ｎ）サブグループにおけるＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（ＨＲはアテゾリズマブ単独療法に対して算出）を示す一連のグラフである。打ち切られたデータは、カプラン－マイヤー曲線において垂直の目盛りで示されている。ＰＦＳの全てのＨＲ及びＣＩ値は、Ｃｏｘ比例ハザード回帰モデルから抽出され；１群あたりの生存期間中央値が示されている。

【図３８－１０】図３８Ａは、２６３個の処置前腫瘍（列）における目的の遺伝子（列）の発現を示すヒートマップである。血管新生、免疫及び抗原提示、ならびに骨髄性炎症に関連する遺伝子の正規化カウントを、視覚化の前にＺスコア変換した。試料の注釈には、腫瘍浸潤性免疫細胞（ＩＣ）のＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ状態、肉腫様特徴の存在、ＭＳＫＣＣスコア、及び腫瘍病期が含まれる。図３８Ｂは、平均ＣＤ３１　ＩＨＣ染色強度がＡｎｇｉｏ^{低}集団よりＡｎｇｉｏ^{高}集団の方が高いことを示すグラフである（両側ｔ検定、Ｐ＝４．１９×１０$^{－２１}$）。グループあたりの試料数はグラフの上に示されている。図３８Ｃ及び３８Ｄは、Ｔｅｆｆ特徴スコアが、ＩＨＣによるＩＣ上のＰＤ－Ｌ１タンパク質発現レベル（図３８Ｃ；Ｗａｌｄ検定Ｐ＝３．２６×１０$^{－２０}$）及びＩＨＣによる腫瘍内ＣＤ８Ａタンパク質発現（図３８Ｄ；両側ｔ検定Ｐ＝１．２６×１０$^{－２８}$）と関連することを示す一連のグラフである。各グループの試料数は、各グラフの上に示されている。図３８Ｅは、各治療群におけるＡｎｇｉｏ^{高}及びＡｎｇｉｏ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｆは、各治療群内のＡｎｇｉｏ^{高}集団対Ａｎｇｉｏ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｇ及び３８Ｈは、Ａｎｇｉｏ^{低}（図３８Ｇ）及びＡｎｇｉｏ^{高}（図３８Ｈ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｉは、各治療群についてのＴｅｆｆ^{高}集団及びＴｅｆｆ^{低}集団におけるＯＲＲ（ＰＲ＋ＣＲ）を示すグラフである。エラーバーは、ＯＲＲについて９５％ＣＩを表す。図３８Ｊは、各治療群内のＴｅｆｆ^{高}集団対Ｔｅｆｆ^{低}集団に関してＰＦＳ　ＨＲ及びＣＩのフォレストプロットを示すグラフである。図３８Ｋ及び３８Ｌは、Ｔｅｆｆ^{低}（図３８Ｋ）及びＴｅｆｆ^{高}（図３８Ｌ）サブグループにおける治療群をまたぐＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（スニチニブに対して算出したＨＲ）を示す一連のグラフである。図３８Ｍ及び３８Ｎは、Ｔｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{低}（図３８Ｍ）及びＴｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{高}（図３８Ｎ）サブグループにおけるＰＦＳの確率を示すカプランマイヤー曲線（ＨＲはアテゾリズマブ単独療法に対して算出）を示す一連のグラフである。打ち切られたデータは、カプラン－マイヤー曲線において垂直の目盛りで示されている。ＰＦＳの全てのＨＲ及びＣＩ値は、Ｃｏｘ比例ハザード回帰モデルから抽出され；１群あたりの生存期間中央値が示されている。

【発明を実施するための形態】

【００５９】

本発明は、がん（例えば、腎臓癌（例えば、腎細胞癌（ＲＣＣ））、肺癌（例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ））、膀胱癌（例えば、尿路上皮膀胱癌（ＵＢＣ））、肝臓癌（

例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ））の処置のための診断法及びアッセイ、治療方法及び使用、ならびに組成物を提供する。本発明は、がん、例えば、腎臓癌（例えば、腎細胞癌）（ＲＣＣ））、肺癌（例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ））、膀胱癌（例えば、尿路上皮膀胱癌（ＵＢＣ））、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ））に罹った個体から得られた試料中の１つ以上の遺伝子（例えば、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＣＤ３４、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８及び／またはＳ１００Ａ９）の発現レベルが、その個体が、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））を含む処置に応答する可能性があるか否かを同定する方法；個体の処置のための治療を選択する方法；ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む処置の治療有効性を最適化する方法；及び／またはＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む処置に対する個体の応答をモニタリングする方法においてバイオマーカー（例えば予測バイオマーカー）として使用され得るという発見に少なくとも一部は基づく。本発明はまた、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ））またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））を含む抗がん療法を施すことによって、がん（例えば、腎臓癌（例えば、腎細胞癌（ＲＣＣ））、肺癌（例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ））、膀胱癌（例えば、尿路上皮膀胱癌（ＵＢＣ））、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ））に罹っている個体を処置するための方法を提供する。

【００６０】

別の態様において、本発明は、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ）に罹っている個体から得られた試料中の１つ以上の遺伝子（例えば、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及び／またはＣＤ３４）の発現レベルが、その個体が、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））を含む抗がん療法による処置に応答する可能性があるか否かを同定する方法；この個体を処置するための療法を選択する方法；血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ）））を含む抗がん療法を用いる処置の治療有効性を最適化する方法；及び／または血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ）））を含む処置に対する個体の応答をモニタリングする方法においてバイオマーカー（例えば、予想バイオマーカー）として用いられ得るという発見に少なくとも一部は基づく。本発明はまた、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、

多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））を投与することによって、がん（例えば、腎臓癌（例えば、腎細胞癌（ＲＣＣ））、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を処置するための方法を提供する。ある場合には、ＶＥＧＦアンタゴニストは、単独療法として投与される。

【００６１】

Ｉ．　　定義

本明細書に記載の本発明の態様及び実施形態は、態様及び実施形態「を含む」、「からなる」、及び「から本質的になる」を含むことが理解されるべきである。本明細書で使用する場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」とは、別途指示されない限り、複数の言及を含む。

【００６２】

本明細書で使用される「約」という用語は、当業者に容易に公知であるそれぞれの値の通常の誤差範囲を指す。本明細書における「約」値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（かつ説明する）。

【００６３】

本明細書で使用される場合、「個体」、「患者」または「対象」という用語は、交換可能に使用され、処置が所望される任意の単一の動物、より好ましくは哺乳動物（例えば、ネコ、イヌ、ウマ、ウサギ、動物園の動物、雌ウシ、ブタ、ヒツジ、及び非ヒト霊長類などの非ヒト動物を含む）を指す。特定の実施形態では、本明細書の患者はヒトである。患者とは、「がん患者」、即ち、がんに罹患しているか、またはがんに罹患する危険があるか、またはがんの１つ以上の症状に苦しむ患者であってもよい。

【００６４】

「がん」及び「がん性」という用語は、典型的には細胞の無秩序な成長によって特徴付けられる、哺乳動物における生理学的状態を指すか、またはこの状態を説明するものである。がんの例としては、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病またはリンパ性悪性腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。かかるがんのさらに具体的な例としては、限定するものではないが、腎臓癌または腎癌（例えば、腎細胞癌腫（ＲＣＣ））；肺癌、例としては、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌、及び肺の扁平上皮癌；膀胱癌（例えば、尿路上皮膀胱癌（ＵＢＣ）、筋肉侵襲性膀胱癌（ＭＩＢＣ）、及びＢＣＧ不応性非筋肉侵襲性膀胱癌（ＮＭＩＢＣ））；尿路の癌；乳癌（例えば、ＨＥＲ２＋乳癌及びトリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）、（これらはエストロゲン受容体（ＥＲ－）、プロゲステロン受容体（ＰＲ－）、及びＨＥＲ２（ＨＥＲ２－）陰性である）；前立腺癌、例えば、去勢抵抗性前立腺癌（ＣＲＰＣ）；腹膜の癌；肝細胞癌；胃癌または胃の癌、例としては、胃腸癌及び胃腸間質癌；膵臓癌；膠芽腫；子宮頸癌；卵巣癌；肝癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））；肝癌；大腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；子宮内膜癌または子宮癌；唾液腺癌；前立腺癌；外陰癌；甲状腺癌；肝癌；肛門癌；陰茎癌；黒色腫、例としては、表在性の拡がっている黒色腫、悪性黒子型黒色腫、末端性黒子性黒色腫、及び結節性の黒色腫；多発性骨髄腫及びＢ細胞リンパ腫（例としては、低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）；小リンパ球性（ＳＬ）ＮＨＬ、中悪性度／濾胞性ＮＨＬ；中悪性度びまん性ＮＨＬ；高悪性度免疫芽細胞性ＮＨＬ；高悪性度リンパ芽球性ＮＨＬ；高悪性度小型非開裂細胞性ＮＨＬ；巨大病変ＮＨＬ；マントル細胞リンパ腫；ＡＩＤＳ関連リンパ腫；及びワルデンストレームマクログロブリン血症）；慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）；急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）；急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）；有毛細胞白血病；慢性骨髄芽球性白血病（ＣＭＬ）；移植後リンパ増殖性疾患（ＰＴＬＤ）；及び骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、ならびにファコマトーシスと関連する異常血管増殖、浮腫（脳腫瘍に関連するものなど）、メイグス症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、及び関連する転移が挙げられる。いくつかの実施形態では、がんは腎臓癌である。特定の実施形態において、腎臓癌はＲＣＣ（例えば、以前に未処置のＲＣＣを含む、進行性ＲＣＣまたは転移性ＲＣＣ（ｍＲＣＣ）

）である。
【００６５】
「初期がん」または「初期腫瘍」とは、侵襲性もしくは転移性でないか、または０期、Ｉ期、もしくはＩＩ期がんとして分類されるがんを意味する。
【００６６】
「進行」がんとは、元の部位または器官の外に、局所浸潤または転移のいずれかによって広がったがんである。
【００６７】
「不応性」がんとは、化学療法剤などの抗腫瘍剤ががん患者に投与されているにもかかわらず進行するがんである。抵抗性がんの例は、白金耐性であるがんである。
【００６８】
「再発性」がんとは、初期療法に応答した後に、初期の部位または遠位部位で再増殖したがんである。
【００６９】
「細胞増殖性障害」及び「増殖性障害」という用語は、ある程度の異常な細胞増殖に関連する障害を指す。一実施形態において、細胞増殖性障害は、がんである。
【００７０】
「腫瘍」という用語は、本明細書で使用される場合、悪性であるか良性であるかにかかわらず、全ての腫瘍細胞の成長及び増殖、ならびに全ての前がん性及びがん性の細胞及び組織を指す。
【００７１】
「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場合、相互排他的ではない。
【００７２】
「障害」とは、哺乳動物を問題の障害に罹患しやすくする病態を含む慢性及び急性の障害または疾患を含むがこれらに限定されない、処置から利益を受け得る任意の状態である。
【００７３】
「検出」という用語は、直接的及び間接的検出を含む、任意の検出方法を包含する。
【００７４】
本明細書で使用される「試料」という用語は、例えば、物理的、生化学的、化学的、及び／または生理学的特性に基づいて、特徴付け及び／または同定される細胞及び／または他の分子実体を含有する、目的の患者及び／または個体から得られるか、またはそれに由来する組成物を指す。試料には、組織試料、初代または培養細胞または細胞株、細胞上清、細胞溶解物、血小板、血清、血漿、硝子体液、リンパ液、滑液、卵胞液、精液、羊水、乳、全血、血液由来の細胞、尿、脳脊髄液、唾液、痰、涙、汗、粘液、腫瘍溶解物、及び組織培養培地、組織抽出物、例えば、均質化組織、腫瘍組織、細胞抽出物、ならびにそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。
【００７５】
本明細書で使用される場合、「細胞」、「細胞株」、及び「細胞培養物」という表現は、同義に使用され、全てのかかる表記が子孫を含む。このため、「形質転換体」及び「形質転換細胞」という語は、移行の数にかかわらず初代対象細胞及びそれ由来の培養物を含む。また、全ての子孫が意図的な、または想定外の変異に起因してＤＮＡ含量において厳密に同一でない場合があることが理解される。最初に形質転換された細胞についてスクリーニングされたものと同じ機能または生物活性を有する変異子孫を含む。別個の指定が意図される場合には、それは文脈から明確となるであろう。
【００７６】
「バイオマーカー」及び「マーカー」という用語は、本明細書において、ＤＮＡ、ＲＮＡ、タンパク質、炭水化物、糖脂質、または細胞系分子マーカーを指すために互換的に使用され、患者の試料中のその発現または存在は、標準的な方法（または本明細書に開示さ

れる方法）によって検出することができる。かかるバイオマーカーとしては、限定するものではないが、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＣＤ３４、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及び／またはＳ１００Ａ９が挙げられる。そのようなバイオマーカーの発現は、参照レベル（例としては、例えば、患者、例えば、がんに罹っている、及び処置に対する応答性について試験されている患者の群／集団由来の試料中のバイオマーカーの発現レベルの中央値；患者、例えば、がんを有し、及び処置に対して応答しないと特定された患者の群／集団由来の試料中のバイオマーカーの発現レベルの中央値；前の時点で事前に個体から以前に得られた試料中のレベル；または初期の腫瘍状態で、以前に処置（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト、または多標的チロシンキナーゼ阻害剤を用いた処置を含む抗がん療法を用いた）を受け、現在転移を受けている場合がある患者由来の試料中のレベル）よりも処置（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法による処置、または多標的チロシンキナーゼ阻害剤による処置）に対して感受性または反応性である患者から得られた試料中でより高いか、またはより低いと決定され得る。

【００７７】

本明細書で使用される「ＣＤ８Ａ」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＣＤ８Ａを指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＣＤ８Ａ、及び細胞におけるプロセシングから生じるＣＤ８Ａの任意の形態を包含する。この用語はまた、ＣＤ８Ａの天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型を包含する。例示的なヒトＣＤ８Ａの核酸配列は、配列番号１に示される。ヒトＣＤ８Ａによってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号２に示される。

【００７８】

本明細書で使用される「ＥＯＭＥＳ」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＥＯＭＥＳ（エオメソデルミン（Ｅｏｍｅｓｏｄｅｒｍｉｎ））を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＥＯＭＥＳ、及び細胞におけるプロセシングから生じるＥＯＭＥＳの任意の形態を包含する。この用語はまた、ＥＯＭＥＳの天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型を包含する。例示的なヒトＥＯＭＥＳの核酸配列は、配列番号３に示される。ヒトＥＯＭＥＳによってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号４に示される。

【００７９】

本明細書で使用される「ＧＺＭＡ」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＧＺＭＡ（グランザイムＡ）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＧＺＭＡ、及び細胞におけるプロセシングから生じるＧＺＭＡの任意の形態を包含する。この用語はまた、ＧＺＭＡの天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型を包含する。例示的なヒトＧＺＭＡの核酸配列は、配列番号５１に示される。ヒトＧＺＭＡによってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号５２に示される。

【００８０】

本明細書で使用される場合、「ＧＺＭＢ」という用語は、別段示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）ならびにげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＧＺＭＢ（グランザイムＢ）を指す。この用

語は、「全長」のプロセシングされていないＧＺＭＢ、及び細胞におけるプロセシングから生じるＧＺＭＢの任意の形態を包含する。この用語はまた、ＧＺＭＢの天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型を包含する。例示的なヒトＧＺＭＢの核酸配列は、配列番号５３に示される。ヒトＧＺＭＢによってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号５４に示される。

【００８１】

本明細書で使用される「ＰＲＦ１」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＰＲＦ１（パーフォリン１；孔形成タンパク質（Ｐｏｒｅ　Ｆｏｒｍｉｎｇ　Ｐｒｏｔｅｉｎ）としても知られる）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＰＲＦ１、及び細胞におけるプロセシングから生じるＰＲＦ１の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＰＲＦ１の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型を包含する。例示的なヒトＰＲＦ１の核酸配列は、配列番号５に示される。ヒトＰＲＦ１によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号６に示される。

【００８２】

本明細書で使用される「ＩＦＮＧ」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＩＦＮＧ（インターフェロン、ガンマ）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＩＦＮＧ、及び細胞におけるプロセシングから生じるＩＦＮＧの任意の形態を包含する。この用語はまた、ＩＦＮＧの天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型を包含する。例示的なヒトＩＦＮＧの核酸配列は、配列番号７に示される。ヒトＩＦＮＧによってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号８に示される。

【００８３】

「プログラム死リガンド１」及び「ＰＤ－Ｌ１」という用語は、本明細書において、天然配列ＰＤ－Ｌ１ポリペプチド、ポリペプチド変異型、ならびに天然配列ポリペプチド及びポリペプチド変異型の断片（これらは、本明細書においてさらに定義される）を指す。本明細書に記載されるＰＤ－Ｌ１ポリペプチドは、ヒト組織型から、もしくは別の源からなど、多様な供給源から単離されるか、または組換え法もしくは合成法によって調製されたものであり得る。

【００８４】

「天然配列ＰＤ－Ｌ１ポリペプチド」とは、対応する、自然界に由来するＰＤ－Ｌ１ポリペプチドと同じアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＰＤ－Ｌ１、及び細胞におけるプロセシングから生じるＩＦＮＧの任意の形態を包含する。この用語はまた、ＩＦＮＧの天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型を包含する。

【００８５】

「ＰＤ－Ｌ１ポリペプチド変異型」またはその変化形は、本明細書に定義されるＰＤ－Ｌ１ポリペプチド、一般的には活性ＰＤ－Ｌ１ポリペプチドであって、本明細書に開示される天然配列ＰＤ－Ｌ１ポリペプチド配列のいずれかに対して少なくとも約８０％のアミノ酸配列同一性を有するＰＤ－Ｌ１ポリペプチドを意味する。かかるＰＤ－Ｌ１ポリペプチド変異型には、例えば、天然アミノ酸配列のＮ末端またはＣ末端に１つ以上のアミノ酸残基が付加または欠失されたＰＤ－Ｌ１ポリペプチドが含まれる。通常、ＰＤ－Ｌ１ポリペプチド変異型は、本明細書に開示される天然配列ＰＤ－Ｌ１ポリペプチド配列に対して少なくとも約８０％のアミノ酸配列同一性、あるいは少なくとも約８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％のアミノ酸配列同一性を有する。通常、ＰＤ－Ｌ１変異型ポリペプチドは、少なくとも約１０アミノ酸長であり、あるいは少なくとも約２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０

、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２８１、２８２、２８３、２８４、２８５、２８６、２８７、２８８、もしくは２８９アミノ酸長、またはそれ以上である。必要に応じて、ＰＤ－Ｌ１変異型ポリペプチドは、天然ＰＤ－Ｌ１ポリペプチド配列と比較して１つ以下の保存的アミノ酸置換、あるいは天然ＰＤ－Ｌ１ポリペプチド配列と比較して２、３、４、５、６、７、８、９、または１０個以下の保存的アミノ酸置換を有する。

【００８６】

「血管内皮増殖因子」または「ＶＥＧＦ」という用語は、Ｓｗｉｓｓ　Ｐｒｏｔアクセッション番号Ｐ１５６９２、Ｇｅｎｅ　ＩＤ（ＮＣＢＩ）：７４２２によって例示されるような、血管内皮増殖因子タンパク質Ａ（ＶＥＧＦＡ）を指す。「ＶＥＧＦ」という用語は、Ｓｗｉｓｓ　Ｐｒｏｔアクセッション番号Ｐ１５６９２、Ｇｅｎｅ　ＩＤ（ＮＣＢＩ）：７４２２のアミノ酸配列を有するタンパク質、ならびにその相同体及びアイソフォームを包含する。「ＶＥＧＦ」という用語はまた、公知のアイソフォーム、例えば、ＶＥＧＦのスプライスアイソフォーム、例えば、$VEGF_{111}$、$VEGF_{121}$、$VEGF_{145}$、$VEGF_{165}$、$VEGF_{189}$、及び$VEGF_{206}$を、それらの天然に存在する対立遺伝子形態及びプロセス型形態とともに包含し、これには、Ｆｅｒｒａｒａ　Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．Ｃｅｌｌ．２１：６８７，２０１０；Ｌｅｕｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４６：１３０６．１９８９；及びＨｏｕｃｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ．，５：１８０６，１９９１に記載される$VEGF_{165}$のプラスミン切断によって生成される１１０個のアミノ酸のヒト血管内皮細胞成長因子が含まれる。「ＶＥＧＦ」という用語はまた、マウス、ラット、または霊長類などの非ヒト種に由来するＶＥＧＦを指す。特定の種に由来するＶＥＧＦは、ヒトＶＥＧＦではｈＶＥＧＦ、マウスＶＥＧＦではｍＶＥＧＦなどの用語によって示されることがある。「ＶＥＧＦ」という用語はまた、１６５個のアミノ酸のヒト血管内皮細胞成長因子のアミノ酸８～１０９または１～１０９を含む、ポリペプチドの切断形態を指して使用される。ＶＥＧＦの任意のそのような形態への言及は、本出願では、例えば、「$VEGF_{109}$」、「ＶＥＧＦ（８～１０９）」、「ＶＥＧＦ（１～１０９）」、または「$VEGF_{165}$」によって特定され得る。「切断型」天然ＶＥＧＦのアミノ酸位置は、天然ＶＥＧＦ配列に示されるように番号付けされる。例えば、切断された天然ＶＥＧＦでのアミノ酸１７位（メチオニン）はまた、天然ＶＥＧＦでも１７位（メチオニン）である。切断された天然ＶＥＧＦは、ＫＤＲ及びＦｌｔ－１受容体に対して、天然ＶＥＧＦに匹敵する結合親和性を有する。本明細書で使用される「ＶＥＧＦ変異型」という用語は、天然ＶＥＧＦ配列に１つ以上のアミノ酸変異を含むＶＥＧＦポリペプチドを指す。必要に応じて、１つ以上のアミノ酸変異には、アミノ酸置換（複数可）が含まれる。本明細書に記載されるＶＥＧＦ変異体を簡潔に表記する目的で、数字は、（Ｌｅｕｎｇ　ｅｔ　ａｌ．、（上記）及びＨｏｕｃｋ　ｅｔ　ａｌ．、（上記）に提供される）推定上の天然ＶＥＧＦのアミノ酸配列に沿ったアミノ酸残基の位置を指すことが知られている。別途指定されない限り、「ＶＥＧＦ」という用語は、本明細書で使用される場合、ＶＥＧＦ－Ａを示す。

【００８７】

本明細書で使用される「キナーゼ挿入ドメイン受容体」または「ＫＤＲ」という用語は、特に示さない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）のような哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源由来の任意の天然ＫＤＲ（当該技術分野において胎児肝キナーゼ１（ＦＬＫ１）または血管内皮増殖因子受容体２（ＶＥＧＦＲ２）としても公知である）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＫＤＲ、及び細胞におけるプロセシングから生じるＫＤＲの任意の形態を包含する。この用語はまた、ＫＤＲの天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型を包含する。例示的なヒトＫＤＲの核酸配列は、配列番号９に示される。ヒトＫＤＲによってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号１０に示される。

【００８８】
本明細書で使用される「内皮細胞特異的分子１」または「ＥＳＭ１」という用語は、特に断らない限り、霊長類（例えばヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）げっ歯類）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源由来の任意の天然ＥＳＭ１（当該技術分野においてエンドカンとしても公知である）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＥＳＭ１、及び細胞におけるプロセシングから生じるＥＳＭ１の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＥＳＭ１の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＥＳＭ１の核酸配列は、配列番号１１に示される。ヒトＥＳＭ１によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号１２によって示される。

【００８９】
本明細書で使用される「血小板及び内皮細胞接着分子１」または「ＰＥＣＡＭ１」という用語は、特記しない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物供給源由来の任意の天然ＰＥＣＡＭ１（当技術分野ではＣＤ３１、ｅｎｄｏＣＡＭ、ＧＰＩＩＡ、またはＰＥＣＡ１としても公知である）を指す。この用語は、「全長」の未プロセシングのＰＥＣＡＭ１、ならびに細胞内でのプロセシングから生じる任意の形態のＰＥＣＡＭ１を包含する。この用語はまた、ＰＥＣＡＭ１の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＰＥＣＡＭ１の核酸配列は、配列番号１３に示される。ヒトＫＰＥＣＡＭ１によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号１４に示される。

【００９０】
本明細書で使用される「ＦＬＴ１」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＦＬＴ１（当該技術分野では、血管内皮増殖因子受容体１（ＶＥＧＦＲ１）またはｆｍｓ関連チロシンキナーゼ１としても公知である）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＦＬＴ１、及び細胞におけるプロセシングから生じるＦＬＴ１の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＦＬＴ１の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＦＬＴ１の核酸配列は、配列番号５５に示される。ヒトＦＬＴ１によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号５６に示される。

【００９１】
本明細書で使用される「アンジオポエチン様４」または「ＡＮＧＰＴＬ４」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する、任意の天然のＡＮＧＰＴＬ４（当該技術分野では、肝フィブリノーゲン／アンジオポエチン関連タンパク質（ＨＦＡＲＰ）、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（ＰＰＡＲ）ガンマ、肝アンジオポエチン関連タンパク質（ＨＡＲＰ）、アンジオポエチン関連タンパク質４（Ａｒｐ４）、または絶食誘導脂肪因子（ＦＩＡＦ）として知られている）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＡＮＧＰＴＬ４、及び細胞におけるプロセシングから生じるＡＮＧＰＴＬ４の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＡＮＧＰＴＬ４の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＡＮＧＰＴＬ４の核酸配列は、配列番号１５に示される。ヒトＡＮＧＰＴＬ４によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号１６によって示される。

【００９２】
本明細書で使用される「ＣＤ３４」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＣＤ３４（当該技術分野では、ＣＤ３４分子またはＣＤ３４抗原としても公知である）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＣＤ３４、及び細胞におけるプロセシングから生じるＣＤ３４の任意の形態を包含す

る。この用語はまた、ＣＤ３４の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＣＤ３４の核酸配列は、配列番号１７に示される。ヒトＣＤ３４によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号１８に示される。

【００９３】

本明細書で使用される「インターロイキン６」または「ＩＬ６」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＩＬ６を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＩＬ６、及び細胞におけるプロセシングから生じるＩＬ６の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＩＬ６の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＩＬ６の核酸配列は、配列番号１９に示される。ヒトＩＬ６によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号２０に示される。

【００９４】

本明細書で使用される「ＣＸＣＬ１」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＣＸＣＬ１（ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１；ＧＲＯ１または好中球活性化タンパク質３（ＮＡＰ－３）としても公知）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＣＸＣＬ１、及び細胞におけるプロセシングから生じるＣＸＣＬ１の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＣＸＣＬ１の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＣＸＣＬ１の核酸配列は、配列番号２１に示される。ヒトＣＸＣＬ１によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号２２に示される。

【００９５】

本明細書で使用される「ＣＸＣＬ２」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＣＸＣＬ２（ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド２；マクロファージ炎症性タンパク質２－アルファ（ＭＩＰ２－アルファ）としても公知）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＣＸＣＬ２、及び細胞におけるプロセシングから生じるＣＸＣＬ２の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＣＸＣＬ２の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＣＸＣＬ２の核酸配列は、配列番号２３に示される。ヒトＣＸＣＬ２によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号２４に示される。

【００９６】

本明細書で使用される「ＣＸＣＬ３」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＣＸＣＬ３（ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド３；マクロファージ炎症性タンパク質２－ベータ（ＭＩＰ２－ベータ）としても公知）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＣＸＣＬ３、及び細胞におけるプロセシングから生じるＣＸＣＬ３の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＣＸＣＬ３の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＣＸＣＬ３の核酸配列は、配列番号２５に示される。ヒトＩＣＸＣＬ３によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号２６に示される。

【００９７】

本明細書で使用される「ＣＸＣＬ８」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＣＸＣＬ８（ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド８；インターロイキン８（ＩＬ８）としても公知）を指す。この用語は、「全長」

のプロセシングされていないＣＸＣＬ８、及び細胞におけるプロセシングから生じるＣＸＣＬ８の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＣＸＣＬ８の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＣＸＣＬ８の核酸配列は、配列番号２７に示される。ヒトＣＸＣＬ８によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号２８に示される。

【００９８】

本明細書で使用される「ＰＴＧＳ２」という用語は、別途指定されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物供給源由来の任意のＰＴＧＳ２（プロスタグランジン－エンドペルオキシダーゼシンテーゼ２；シクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）としても公知）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＰＴＧＳ２、及び細胞におけるプロセシングから生じるＰＴＧＳ２の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＰＴＧＳ２の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＰＴＧＳ２の核酸配列は、配列番号２９に示される。ヒトＰＴＧＳ２によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号３０に示される。

【００９９】

本明細書で使用される「ＣＸＣＲ１」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＣＸＣＲ１（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン受容体１；インターロイキン８受容体、アルファ、ＩＬ８ＲＡ、及びＣＤ１８１としても公知）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＣＸＣＲ１、及び細胞におけるプロセシングから生じるＣＸＣＲ１の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＣＸＣＲ１の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＣＸＣＲ１の核酸配列は、配列番号７５に示される。ヒトＣＸＣＲ１によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号７６に示される。

【０１００】

本明細書で使用される「ＣＸＣＲ２」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＣＸＣＲ２（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカン受容体２；インターロイキン８受容体、ベータ、ＩＬ８ＲＢ及びＣＤ１８２としても公知）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＣＸＣＲ２、及び細胞におけるプロセシングから生じるＣＸＣＲ２の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＣＸＣＲ２の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＣＸＣＲ２の核酸配列は、配列番号７７に示される。ヒトＣＸＣＲ２によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号７８に示される。

【０１０１】

本明細書で使用される場合、「Ｓ１００Ａ８」という用語は、別段示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）ならびにげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物供給源由来の任意の天然Ｓ１００Ａ８（Ｓ１００カルシウム結合タンパク質Ａ８；カルグラヌリンＡとしても公知）を指す。Ｓ１００Ａ８は、カルプロテクチンと呼ばれるＳ１００Ａ９とのヘテロ二量体を形成し得る。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＳ１００Ａ８、及び細胞におけるプロセシングから生じるＳ１００Ａ８の任意の形態を包含する。この用語はまた、Ｓ１００Ａ８の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＳ１００Ａ８の核酸配列は、配列番号７９に示される。ヒトＳ１００Ａ８によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号８０に示される。

【０１０２】

本明細書で使用される場合、「Ｓ１００Ａ８」という用語は、別段示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）ならびにげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物供給源由来の任意の天然Ｓ１００Ａ９（Ｓ１００カルシウム結合タン

パク質Ａ９；カルグラヌリンＢ及び遊走阻害性因子関連タンパク質１４（ＭＲＰ１４）としても公知）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＳ１００Ａ９、及び細胞におけるプロセシングから生じるＳ１００Ａ９の任意の形態を包含する。この用語はまた、Ｓ１００Ａ９の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＳ１００Ａ９の核酸配列は、配列番号８１に示される。ヒトＳ１００Ａ９によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号８２に示される。

【０１０３】

本明細書で使用される「ＣＸＣＬ９」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＣＸＣＬ９（ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド９）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＣＸＣＬ９、及び細胞におけるプロセシングから生じるＣＸＣＬ９の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＣＸＣＬ９の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型を包含する。例示的なヒトＣＸＣＬ９の核酸配列は、配列番号５７に示される。ヒトＣＸＣＬ９によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号５８に示される。

【０１０４】

本明細書で使用される「ＣＸＣＬ１０」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源に由来する任意の天然ＣＸＣＬ１０（ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１０）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＣＸＣＬ１０、及び細胞におけるプロセシングから生じるＣＸＣＬ１０の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＣＸＣＬ１０の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型を包含する。例示的なヒトＣＸＣＬ１０の核酸配列は、配列番号５９に示される。ヒトＣＸＣＬ１０によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号６０に示される。

【０１０５】

本明細書で使用される「ＣＸＣＬ１１」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＣＸＣＬ１１（ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１１）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＣＸＣＬ１１、及び細胞におけるプロセシングから生じるＣＸＣＬ１１の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＣＸＣＬ１１の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型を包含する。例示的なヒトＣＸＣＬ１１の核酸配列は、配列番号６１に示される。ヒトＣＸＣＬ１１によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号６２に示される。

【０１０６】

本明細書で使用される「ＣＤ２７」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＣＤ２７（当該技術分野ではまた、ＣＤ２７Ｌ受容体またはＴＮＦＲＳＦ７としても公知である）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＣＤ２７、及び細胞におけるプロセシングから生じるＣＤ２７の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＣＤ２７の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＣＤ２７の核酸配列は、配列番号３１に示される。ヒトＣＤ２７によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号３２に示される。

【０１０７】

本明細書で使用される「ＦＯＸＰ３」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の

脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＦＯＸＰ３（Ｆｏｒｋｈｅａｄ　Ｂｏｘ　Ｐ３、当該技術分野ではまた、スクルフィンとしても公知である）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＦＯＸＰ３、及び細胞におけるプロセシングから生じるＦＯＸＰ３の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＦＯＸＰ３の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＦＯＸＰ３の核酸配列は、配列番号３３に示される。ヒトＦＯＸＰ３によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号３４に示される。

【０１０８】

本明細書で使用される「ＰＤ－１」という用語は、別途指定されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物供給源由来の任意の天然ＰＤ－１（ＰＤＣＤ１、プログラム細胞死タンパク質１、またはＣＤ２７９としても公知である）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＰＤ－１、及び細胞におけるプロセシングから生じるＰＤ－１の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＰＤ－１の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＰＤ－１の核酸配列は、配列番号３５に列挙される。ヒトＰＤ－１によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号３６に示される。

【０１０９】

本明細書で使用される「ＣＴＬＡ４」という用語は、別途指定されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物供給源由来の任意の天然ＣＴＬＡ４（細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４、当該技術分野ではＣＤ１５２としても公知である）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＣＴＬＡ４、及び細胞におけるプロセシングから生じるＣＴＬＡ４の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＣＴＬＡ４の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＣＴＬＡ４の核酸配列は、配列番号３７に列挙される。ヒトＣＴＬＡ４によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号３８に示される。

【０１１０】

本明細書で使用される「ＴＩＧＩＴ」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然のＴＩＧＩＴ（Ｉｇ及びＩＴＩＭドメインを有するＴ細胞免疫受容体）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＴＩＧＩＴ、ならびに細胞内でのプロセシングから生じるＴＩＧＩＴの任意の形態を包含する。この用語はまた、ＴＩＧＩＴの天然の変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型を包含する。例示的なヒトＴＩＧＩＴの核酸配列は、配列番号３９に列挙される。ヒトＴＩＧＩＴによってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号４０に示される。

【０１１１】

本明細書で使用される「ＩＤＯ１」という用語は、別途指定されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物供給源由来の任意の天然ＩＯＤ１（インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ１）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＩＤＯ１、及び細胞におけるプロセシングから生じるＩＤＯ１の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＩＤＯ１の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＩＤＯ１の核酸配列は、配列番号４１に列挙される。ヒトＩＤＯ１によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号４２に示される。

【０１１２】

本明細書で使用される「ＰＳＭＢ８」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＰＳＭＢ８（プロテアソームサブユニットベータ８

型）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＰＳＭＢ８、及び細胞におけるプロセシングから生じるＰＳＭＢ８の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＰＳＭＢ８の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＰＳＭＢ８の核酸配列は、配列番号４３に列挙される。ヒトＰＳＭＢ８によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号４４に示される。

【０１１３】

本明細書で使用される「ＰＳＭＢ９」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＰＳＭＢ９（プロテアソームサブユニットベータ９型）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＰＳＭＢ９、及び細胞におけるプロセシングから生じるＰＳＭＢ９の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＰＳＭＢ９の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＰＳＭＢ９の核酸配列は、配列番号４５に列挙される。ヒトＰＳＭＢ９によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号４６に示される。

【０１１４】

本明細書で使用される「ＴＡＰ１」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物源に由来する任意の天然ＴＡＰ１（抗原プロセシング関連トランスポーター１；当該技術分野では抗原ペプチドトランスポーター１としても公知である）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＴＡＰ１、及び細胞におけるプロセシングから生じるＴＡＰ１の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＴＡＰ１の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＴＡＰ１の核酸配列は、配列番号４７に列挙される。ヒトＴＡＰ１によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号４８に示される。

【０１１５】

本明細書で使用される「ＴＡＰ２」という用語は、別途示されない限り、霊長類（例えば、ヒト）及びげっ歯類（例えば、マウス及びラット）などの哺乳動物を含む、任意の脊椎動物供給源に由来する任意の天然ＴＡＰ２（抗原ペプチドトランスポーター２）を指す。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＴＡＰ２、及び細胞におけるプロセシングから生じるＴＡＰ２の任意の形態を包含する。この用語はまた、ＴＡＰ２の天然に存在する変異型、例えば、スプライス変異型または対立遺伝子変異型も包含する。例示的なヒトＴＡＰ２の核酸配列は、配列番号４９に列挙される。ヒトＴＡＰ２によってコードされる例示的なタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号５０に示される。

【０１１６】

「発現のレベル」または「発現レベル」という用語は、一般に、同義に使用され、一般に、生物学的試料中のバイオマーカーの量を指す。「発現」とは概して、情報（例えば、遺伝子コード及び／またはエピジェネティック情報）が、細胞において存在し、機能する構造に変換されるプロセスを指す。したがって、本明細書で使用される場合、「発現」とは、ポリヌクレオチドへの転写、ポリペプチドへの翻訳、またはさらにポリヌクレオチド及び／またはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）を指す場合がある。転写されたポリヌクレオチド、翻訳されたポリペプチド、またはポリヌクレオチド及び／またはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）の断片も、それらが選択的スプライシングによって生成された転写物もしくは分解された転写物に由来するか、または例えばタンパク質分解によるポリペプチドの翻訳後プロセシングに由来するかどうかにかかわらず、発現されたものと見なされるべきである。「発現した遺伝子」とは、ｍＲＮＡとしてポリヌクレオチドに転写され、その後、ポリペプチドに翻訳されるもの、及びまたＲＮＡに転写されるが、ポリペプチドに翻訳されないもの（例えば、転移及びリボソームＲＮＡ）を含む。２つ以上の目的の遺伝子についての発現レベルは、例えば、目的

の遺伝子の全ての発現レベルの中央値または平均値を計算することを包含する、当業者に公知でかつ、また本明細書に開示される凝集方法によって決定され得る。凝集の前に、目的の各遺伝子の発現レベルは、例えば１つ以上のハウスキーピング遺伝子の発現レベルに正規化することを包含する、当業者に公知でかつ、また本明細書に開示される統計的方法を用いて正規化されてもよいし、または総ライブラリーサイズに正規化されてもよいし、または測定された全遺伝子にわたる中央値または平均発現レベル値に対して正規化されてもよい。いくつかの事例では、複数の目的の遺伝子にわたる凝集の前に、各目的の遺伝子の正規化された発現レベルは、当業者に公知であり、また本明細書に開示される統計的方法を用いることによって、例としては、例えば、目的の各遺伝子の正規化発現レベルのＺスコアを計算することによって標準化され得る。

【０１１７】

目的のタンパク質を「発現する」試料または細胞とは、タンパク質をコードするｍＲＮＡまたはタンパク質（その断片を含む）が、試料または細胞中に存在することが決定されるものである。

【０１１８】

本明細書で使用される場合、「参照発現レベル」という用語は、ある個体由来の試料中の、別の発現レベル、例えば、本明細書に記載の１つ以上の遺伝子の発現レベル（例えば、表１に記載の任意の遺伝子またはその任意の組み合わせ（例えば、表２～１２のいずれか１つに示される任意の組み合わせ）が、例えば、予測的、診断的、予後的、及び／または治療的決定を行うために比較される、発現レベルを指す。例えば、参照発現レベルは、参照集団における発現レベル（例えば、参照集団、例えば癌に罹っている患者の集団における発現レベルの中央値）、参照試料、及び／または予め割り当てられた値（例えばカットオフ値（これは、カットオフ値より上及び／またはカットオフ値より下の抗がん療法による処置に対する個体の反応性と異なる抗がん療法による処置に対する個体の反応性との間の有意差に基づいて、抗がん療法（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））、または抗ＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））を含む抗がん療法）、または参照集団における多標的チロシンキナーゼ阻害剤を含む抗がん療法で処置された個体の第１のサブセット、及び同じ参照において異なる抗がん療法で治療された（または抗がん療法で治療されていない）個体の第２のサブセットを有意に（例えば、統計的に有意に）分離することが以前に決定された）から誘導されてもよい。いくつかの実施形態において、カットオフ値は、参照集団における中央値であっても、または平均発現レベルであってもよい。他の実施形態において、参照レベルとは、参照集団における発現レベルの上位４０％、上位３０％、上位２０％、上位１０％、上位５％、または上位１％であってもよい。特定の実施形態において、カットオフ値は参照集団における発現レベルの中央値であり得る。参照発現レベルの数値は、適応症（例えば、がん（例えば、腎臓癌、乳癌、肺癌、または膀胱癌））、発現レベルを検出するために使用される方法論（例えば、ＲＮＡ－ｓｅｑまたはＲＴ－ｑＰＣＲ）、及び／または試験された遺伝子の特定の組み合わせ（例えば、表１に記載の遺伝子の任意の組み合わせ；または表２～１２に列挙された遺伝子の組み合わせのいずれか１つ）に応じて変わり得ることを当業者は理解するであろう。

【０１１９】

レベルを「上回る」（例えば、参照レベルを上回る）、「増大した発現」、「増大した発現レベル」、「増大したレベル」、「増大した発現」、「増大した発現レベル」または「増大したレベル」という表現は、対照（例えば、疾患または障害（例えば、がん）に罹患していない個体（複数可））、内部対照（例えば、ハウスキーピングバイオマーカー）のバイオマーカーの発現レベル、または治療（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１アンタゴニストを含む抗がん療法）の投与前に得られた試料中のバイオマーカーのレベル、または参照レベル（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストに対する応答性について試験されている、患者、例えば、がんに罹っている患

者の群／集団由来の試料中の試料中のバイオマーカーの発現中央値レベル；患者、例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストに応答しないと同定された癌に罹っている患者の群／集団由来の試料中のバイオマーカーの中央発現レベル；または以前に個体から以前に得られた試料中のレベル）と比較した、個体におけるバイオマーカーの発現の増大またはレベルの増大を指す。

【０１２０】

レベル「未満」（例えば、参照レベル未満）、「発現低下」、「発現レベル低下」、「レベル低下」、「発現低下」、「発現レベル低下」、または「レベル低下」という表現は、対照（例えば、疾患または障害（例えば、がん）に罹患していない個体（複数可））、内部対照（例えば、ハウスキーピングバイオマーカー）のバイオマーカーの発現レベル、または治療（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１アンタゴニストを含む抗がん療法）の投与前に得られた試料中のバイオマーカーのレベル、または参照レベル（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストに対する応答性について試験されている、患者、例えば、がんに罹っている患者の群／集団由来の試料中の試料中のバイオマーカーの発現中央値レベル；患者、例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストに応答しないと同定された癌に罹っている患者の群／集団由来の試料中のバイオマーカーの中央発現レベル；または以前に個体から以前に得られた試料中のレベル）と比較した、個体におけるバイオマーカーの発現の低下またはレベルの低下を指す。いくつかの実施形態において、低減した発現とは、発現がほとんどまたは全くないことである。

【０１２１】

本明細書で使用される「参照試料」、「参照細胞」、「参照組織」、「対照試料」、「対照細胞」、または「対照組織」とは、比較目的のために使用される試料、細胞、組織、または標準物を指す。一実施形態では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、同じ患者または個体の身体の健康な及び／または罹患していない部分（例えば、組織または細胞）から得られる。例えば、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、疾患細胞または組織に隣接する健康及び／または非疾患の細胞または組織（例えば、腫瘍に隣接する細胞または組織）であってもよい。別の実施形態では、参照試料は、同じ患者または個体の身体の治療されていない組織及び／または細胞から得られる。さらに別の実施形態では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、患者ではない個体または個体の身体の健康な及び／または罹患していない部分（例えば、組織または細胞）から得られる。なお別の実施形態では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、患者ではない個体または個体の身体の治療されていない組織及び／または細胞から得られる。別の実施形態において、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、療法（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト及び／またはＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法）の投与前に患者から得られる。

【０１２２】

「に基づく」という語句は、本明細書で使用されるとき、１つ以上のバイオマーカーについての情報が、治療決定、添付文書上で提供される情報、またはマーケティング／宣伝指針などを伝えるために使用されることを意味する。

【０１２３】

「ハウスキーピングバイオマーカー」という用語は、典型的には全ての細胞型に同様に存在するバイオマーカーまたはバイオマーカーの群（例えば、ポリヌクレオチド及び／またはポリペプチド）を指す。いくつかの実施形態において、ハウスキーピングバイオマーカーは、「ハウスキーピング遺伝子」である。「ハウスキーピング遺伝子」とは、本明細書において、その活性が細胞機能の維持に必須であるタンパク質をコードし、かつ全ての細胞型において典型的には同様に存在する遺伝子または遺伝子の群を指す。

【０１２４】

「相関する」または「相関すること」は、任意の方法で、第１の分析またはプロトコル

の性能及び／または結果を第２の分析またはプロトコルの性能及び／または結果と比較することを意味する。例えば、第２のプロトコルを実行する上で第１の分析もしくはプロトコルの結果を使用してもよいし、及び／または第１の分析もしくはプロトコルの結果を使用して、第２の分析もしくはプロトコルが実行されるべきかを決定してもよい。ポリペプチド分析またはプロトコルの実施形態に関して、ポリペプチド発現分析またはプロトコルの結果を使用して、特定の治療レジメンが実行されるべきかを決定してもよい。ポリヌクレオチド分析またはプロトコルの実施形態に関して、ポリヌクレオチド発現分析またはプロトコルの結果を使用して、特定の治療レジメンが実行されるべきかを決定してもよい。

【０１２５】

本明細書で使用される場合、「治療」（及び「治療する」または「治療すること」などのその文法上の変形）とは、治療されている個体の自然経過を変更することを目的とした臨床介入を指し、予防のために、または臨床病理の経過中に行われ得る。処置の望ましい効果には、疾患の発生または再発の予防、症状の緩和、疾患の任意の直接的または間接的病理学的帰結の縮小、転移の防止、疾患進行速度の減少、病状の回復または寛解、及び緩解または予後の改善が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、抗体（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、及び抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＰＤ－１抗体）を使用して、疾患の発達を遅延させるか、または疾患もしくは障害の進行を減速させる。

【０１２６】

「増幅」とは、本明細書で使用される場合、一般に、所望の配列の複数のコピーを産出するプロセスを指す。「複数のコピー」とは、少なくとも２つのコピーを意味する。「コピー」とは、鋳型配列に対する完全な配列相補性または同一性を必ずしも意味しない。例えば、コピーは、デオキシイノシンなどのヌクレオチド類似体、意図的な配列改変（鋳型にハイブリダイズ可能であるが相補的ではない配列を含むプライマーによって導入される配列改変など）、及び／または増幅中に生じる配列エラーを含み得る。

【０１２７】

「多重ＰＣＲ」という用語は、単一の反応で２つ以上のＤＮＡ配列を増幅させる目的で、１つ超のプライマーセットを使用して単一の源（例えば、個体）から得られた核酸上で行われる単一のＰＣＲ反応を指す。

【０１２８】

本明細書で使用される「ポリメラーゼ連鎖反応」または「ＰＣＲ」技術とは、一般に、核酸、ＲＮＡ、及び／またはＤＮＡの微量の特定の小片が、例えば、米国特許第４，６８３，１９５号に記載のように増幅される手順を指す。一般に、オリゴヌクレオチドプライマーが設計され得るように、目的の領域の末端またはそれ以降からの配列情報が利用可能でなければならず；これらのプライマーの配列は、増幅される鋳型の反対側の鎖と同一であるかまたは同様である。これらの２つのプライマーの５’末端ヌクレオチドは、増幅される材料の末端と一致し得る。ＰＣＲを用いて、特定のＲＮＡ配列、全ゲノムＤＮＡ由来の特定のＤＮＡ配列及び全細胞ＲＮＡから転写したｃＤＮＡ、バクテリオファージまたはプラスミド配列などを増幅し得る。概要については、Ｍｕｌｌｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｓｙｍｐ．Ｑｕａｎｔ．Ｂｉｏｌ．５１：２６３（１９８７）及びＥｒｌｉｃｈ，ｅｄ．，ＰＣＲ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，（Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹ，１９８９）を参照されたい。本明細書で使用される場合、ＰＣＲは、プライマーとしての既知の核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）の使用を含む、核酸試験試料を増幅する核酸ポリメラーゼ反応法の一例であると見なされるが、唯一の例ではなく、核酸の特定の小片を増幅もしくは生成するために、または特定の核酸に相補的な核酸の特定の小片を増幅もしくは生成するために、核酸ポリメラーゼを利用する。

【０１２９】

「定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応」または「ｑＲＴ－ＰＣＲ」とは、ＰＣＲ産物の量がＰＣＲ反応の各ステップで測定されるＰＣＲの一形態を指す。この技術は、例えば、Ｃｒｏｎｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．１６４（１）：３５－４２（２００４）、及びＭａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ５：６０７－６１

６（２００４）を含む様々な出版物中で記載されている。

【０１３０】

「マイクロアレイ」という用語は、基質上のハイブリダイズ可能なアレイ要素、好ましくはポリヌクレオチドプローブの規則的配置を指す。

【０１３１】

「全トランスクリプトームショットガンシークエンシング（ＷＴＳＳ）」とも呼ばれる「ＲＮＡ－ｓｅｑ」という用語は、試料のＲＮＡ含有量に関する情報を得るためにｃＤＮＡを配列決定及び／または定量するためのハイスループットシークエンシング技術の使用を指す。ＲＮＡ－ｓｅｑを記載している刊行物としては以下が挙げられる：Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ １０（１）：５７－６３，２００９；Ｒｙａｎ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ４５（１）：８１－９４，２００８；及びＭａｈｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ４５８（７２３４）：９７－１０１，２００９。

【０１３２】

「診断」という用語は、分子的または病理学的状態、疾患、または病態（例えば、がん（例えば、腎臓癌））の特定または分類を指すために本明細書で使用される。例えば、「診断」とは、特定の種類のがんの特定を指す場合がある。「診断」とは、例えば病理組織的基準によるか、または分子特徴によるがんの特定のサブタイプの分類も指す場合がある（例えば、バイオマーカーのうちの１つまたはその組み合わせの発現を特徴とするサブタイプ（例えば、特定の遺伝子、または該遺伝子によりコードされるタンパク質））。

【０１３３】

「腫瘍浸潤性免疫細胞」とは、本明細書で使用される場合、腫瘍またはその試料中に存在する任意の免疫細胞を指す。腫瘍浸潤性免疫細胞としては、腫瘍内免疫細胞、腫瘍周辺免疫細胞、他の腫瘍間質細胞（例えば、線維芽細胞）、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。かかる腫瘍浸潤免疫細胞は、例えば、Ｔリンパ球（例えば、ＣＤ８$^{+}$Ｔリンパ球及び／またはＣＤ４$^{+}$Ｔリンパ球など）、Ｂリンパ球、または他の骨髄系列細胞、例としては、顆粒球（例えば、好中球、好酸球、及び好塩基球）、単球、マクロファージ、樹状細胞（例えば、ＣＤ６８$^{+}$／ＣＤ１６３$^{+}$マクロファージ）、樹状細胞（例えば、指状嵌入型樹状細胞）、組織球、及びナチュラルキラー（ＮＫ）細胞であってもよい。

【０１３４】

「腫瘍細胞」とは、本明細書で使用される場合、腫瘍またはその試料中に存在する任意の腫瘍細胞を指す。腫瘍細胞は、当該技術分野で公知であり、及び／または本明細書に記載される方法を使用して、腫瘍試料中に存在し得る他の細胞、例えば間質細胞及び腫瘍浸潤性免疫細胞と区別され得る。

【０１３５】

本明細書中で使用される場合、「投与する」とは、ある投与量の化合物（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ）、及び／または血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えばスニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））または組成物（例えば薬学的組成物、例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト、及び／または血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤、（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））を含む薬学的組成物）を患者に与える方法を意味する。本明細書に記載の方法で利用される組成物は、例えば、筋肉内に、静脈内に、皮内に、経皮的に、動脈内に、腹腔内に、病変内に、頭蓋内に、関節内に、前立腺内に、胸膜内に、気管内に、髄腔内に、鼻腔内に、膣内に、直腸内に、

局所的に、腫瘍内に、腹膜に、皮下に、結膜下に、小胞内に、粘膜に、心膜内に、臍帯内に、眼内に、眼窩内に、硝子体内に（例えば、硝子体内注射により）、点眼により、経口的に、局所的に、経皮的に、非経口的に、吸入により、注射により、移植により、注入により、持続注入により、標的細胞を直接的に浸す局所灌流により、カテーテルにより、洗浄により、クリームに入れて、または脂質組成物に入れて、投与されてもよい。本明細書に記載の方法で利用される組成物はまた、全身に投与されてもよいし、または局所投与されてもよい。投与方法は、様々な因子（例えば、投与される化合物または組成物、及び処置される状態、疾患、または障害の重症度）に応じて多様であり得る。

【０１３６】

「治療有効量」とは、哺乳動物における疾患または障害（例えば、がん、例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ））、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ）を処置または予防するための治療剤の量を指す。がんの場合、治療有効量の治療剤は、がん細胞の数を低減；原発腫瘍サイズを低減；末梢器官へのがん細胞浸潤を阻害（即ち、ある程度の減速及び好ましくは停止）；腫瘍転移を阻害（即ち、ある程度の減速及び好ましくは停止）；腫瘍成長のある程度の阻害；及び／または障害に関連する症状のうちの１つ以上をある程度軽減し得る。薬物が既存のがん細胞の増殖の阻止及び／またはそれらの殺滅を行うことができる限り、この薬物は細胞増殖抑制性であっても、及び／または細胞毒性であってもよい。がん治療に関して、インビボでの有効性は、例えば生存期間（例えば、全生存または無増悪生存）、疾患進行までの期間（ＴＴＰ）、奏効率（例えば、完全奏効（ＣＲ）及び部分奏効（ＰＲ））、奏効期間、及び／または生活の質を評価することによって測定され得る。

【０１３７】

「同時に」という用語は、本明細書において、投与の時間が少なくとも部分的に重複している、２つ以上の治療剤の投与を指すために使用される。したがって、同時投与としては、１つ以上の薬剤（複数可）の投与が１つ以上の他の薬剤（複数可）の投与を中止した後で継続する場合の投薬レジメンが含まれる。例えば、いくつかの実施形態において、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストは、同時に投与されてもよい。

【０１３８】

「低減するまたは阻害する」とは、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、またはそれ以上の全体的な減少をもたらす能力を意味する。低減または阻害とは、例えば、治療されている障害の症状、転移の存在もしくはサイズ、または原発腫瘍のサイズに対して言及する場合がある。

【０１３９】

本明細書における「負荷」用量は、一般に、患者に投与される治療剤の初期用量を含み、１つ以上のその維持用量（複数可）が続く。一般に、単一負荷用量が投与されるが、複数の負荷用量が本明細書で企図される。通常、投与される負荷用量（複数可）の量は、投与される維持用量（複数可）の量を超過し、及び／または負荷用量（複数可）は、治療剤の所望の定常状態における濃度を、維持用量（複数可）を用いて達成することができるものよりも早く達成するように、維持用量（複数可）よりも頻繁に投与される。

【０１４０】

本明細書における「維持」用量または「延長」用量は、治療期間にわたって患者に投与される治療剤の１つ以上の用量を指す。通常、維持用量は、およそ毎週、およそ２週間毎、およそ３週間毎、またはおよそ４週間毎などの治療間隔で投与される。

【０１４１】

「処置に対する反応」、「処置に対する反応性」、または「処置からの利益」とは、個体に対する利益を示す任意の評価項目を用いて評価され得、この評価項目としては、限定するものではないが、以下が挙げられる（１）減速及び完全な停止を含めて、疾患進行（例えば、がんの進行）のある程度までの阻害；（２）腫瘍サイズの縮小；（３）隣接する

末梢器官及び／または組織へのがん細胞浸潤の阻害（すなわち、減少、減速または完全停止）；（４）転移の阻害（すなわち減少、減速または完全停止）；（５）疾患または障害（例えば、がん）に関連する１つ以上の症状をある程度軽減すること；（６）全生存期間（ＯＳ　ＨＲ＜１）及び無増悪生存期間（ＰＦＳ　ＨＲ＜１）を含む、生存期間の増加または延長；及び／または（９）処置（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体）を含む抗がん療法による処置）、または血管形成阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボサンチニブ））））を含む抗がん療法による処置後の所与の時点での死亡率の低下。

【０１４２】

「客観的奏効」とは、完全奏効（ＣＲ）または部分奏効（ＰＲ）を含む測定可能な応答を指す。いくつかの実施形態では、「客観的奏効率（ＯＲＲ）」とは、完全奏効（ＣＲ）率及び部分奏効（ＰＲ）率の合計を指す。

【０１４３】

「完全奏効」または「ＣＲ」とは、処置に応答したがんの全ての徴候の消滅（例えば、全ての標的病巣の消滅）が意図される。これは、必ずしもがんが治癒されたことを意味しない。

【０１４４】

本明細書で使用される場合、「部分奏効」または「ＰＲ」とは、処置に応答した、１つ以上の腫瘍もしくは病巣のサイズ、または身体内のがんの範囲の低下を指す。例えば、いくつかの実施形態において、ＰＲは、ベースラインＳＬＤを参照として、標的病変の長径和（ＳＬＤ）における少なくとも３０％の低減を指す。

【０１４５】

「持続的応答」とは、処置の休止後の腫瘍成長の低下に対する持続的効果を指す。例えば、腫瘍サイズは、投与期の開始時のサイズと比較して同じサイズのままであってもよいし、またはより小さくなってもよい。いくつかの実施形態では、持続的応答は、処置期間と少なくとも同じか、処置期間の長さの少なくとも１．５倍、２．０倍、２．５倍、もしくは３．０倍か、またはそれ以上の期間を有する。

【０１４６】

本明細書で使用される場合、「安定疾患」または「ＳＤ」とは、処置開始以来の最小ＳＬＤを参照として、ＰＲと言えるほどの十分な標的病変の収縮も、ＰＤと言えるほどの十分な増大もないことを指す。

【０１４７】

本明細書で使用される場合、「進行性疾患」または「ＰＤ」とは、処置開始、または１つ以上の新たな病変の存在以来記録された最小ＳＬＤを参照として、標的病変のＳＬＤの少なくとも２０％の増大を指す。

【０１４８】

「生存期間」という用語は、患者が生存していることを指し、全生存期間、ならびに無増悪生存期間を含む。

【０１４９】

本明細書中で使用される場合、「無増悪生存期間」または「ＰＦＳ」とは、治療中及び治療後の期間の長さであって、その処置されている疾患（例えば、癌、例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））が進行しないか悪化しない期間の長さを指す。無増悪生存期間には、個体が完全奏効または部分奏効を経験した時間量、ならびに個体が安定した疾患を経

験した時間量が含まれ得る。

【０１５０】

本明細書で使用される場合、「全生存期間」または「ＯＳ」とは、特定の期間（例えば、診断または処置の時点から６ヶ月、１年、２年、３年、４年、５年、１０年、１５年、２０年、または２０年以上）後に生存している可能性が高い群における対象の割合を指す。

【０１５１】

「生存期間の延長」とは、未処置の患者と比較して（すなわち、医薬で処置されていない患者と比較して）、または指定されたレベルでバイオマーカーを発現しない患者と比較して、及び／または承認された抗腫瘍剤（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブ））、及び／または多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ））で処置された患者と比較して、処置された患者の全生存率または無増悪生存率の増大を意味する。

【０１５２】

本明細書で使用されている場合、「ハザード比」または「ＨＲ」とは事象発生率の統計的定義である。本発明の目的のために、ハザード比は、実験（例えば、処置）群／アームにおける事象（例えばＰＦＳまたはＯＳ）の確率を、任意の特定の時点で、対照群／アームにおける事象の確率で割ったものとして表すものとして定義される。値が１のＨＲは、エンドポイントの相対リスク（例えば、死亡）が「処置」群と「対照」群の両方で等しいことを示す；１より大きい値は、リスクが対照群と比較して治療群において大きいことを示す；そして１未満の値は、リスクが治療群と比較して対照群において大きいことを示す。無増悪生存期間分析における「ハザード比」（すなわち、ＰＦＳ　ＨＲ）は、２つの無増悪生存期間曲線の差のまとめであり、追跡期間にまたがって、対照と比較した処置による死亡リスクの減少を表す。全生存期間分析における「ハザード比」（すなわち、ＯＳ　ＨＲ）は、２つの全生存期間曲線間の差のまとめであり、追跡期間にわたる、対照と比較した処置における死亡リスクの減少を表す。

【０１５３】

「抗がん療法」という用語は、がんの処置において有用な療法を指す。抗がん療法剤の例としては、細胞毒性剤、化学療法剤、成長阻害剤、放射線療法で使用される薬剤、抗血管新生剤、アポトーシス剤、抗チューブリン剤、及びがんを治療するための他の薬剤、例えば以下の標的：ＰＤＧＦＲ－β、ＢｌγＳ、ＡＰＲＩＬ、ＢＣＭＡ受容体（複数可）、ＴＲＡＩＬ／Ａｐｏ２のうちの１つ以上に結合する、抗ＣＤ２０抗体、血小板由来成長因子阻害剤（例えば、ＧＬＥＥＶＥＣ（商標）（イマチニブメシル酸塩））、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブ）、インターフェロン、サイトカイン、アンタゴニスト（例えば、中和抗体）、他の生理活性及び有機化学薬剤などが含まれるが、これらに限定されない。これらの組み合わせもまた、本発明に含まれる。

【０１５４】

「ＶＥＧＦアンタゴニスト」または「ＶＥＧＦ特異的アンタゴニスト」という用語は、ＶＥＧＦに結合するか、ＶＥＧＦ発現レベルを低下させるか、またはＶＥＧＦ生物学的活性（１つ以上のＶＥＧＦ受容体へのＶＥＧＦ結合、ＶＥＧＦシグナル伝達、ならびにＶＥＧＦ媒介血管新生及び内皮細胞生存または増殖を含むが、これらに限定されない）を中和、遮断、阻害、抑止、低下、または妨害することができる分子を指す。例えば、ＶＥＧＦの生物学的活性を中和、遮断、阻害、抑止、低減、または妨害することができる分子は、１つ以上のＶＥＧＦ受容体（ＶＥＧＦＲ）（例えば、ＶＥＧＦＲ１、ＶＥＧＦＲ２、ＶＥＧＦＲ３、膜結合ＶＥＧＦ受容体（ｍｂＶＥＧＦＲ）、または可溶性ＶＥＧＦ受容体（ｓＶＥＧＦＲ））に結合することによって、その作用を発揮し得る。かかるアンタゴニストはまた、本明細書では、「ＶＥＧＦＲ阻害剤」とも呼ばれる。ＶＥＧＦに特異的に結合するポリペプチド、抗ＶＥＧＦ抗体及びそれらの抗原結合断片、ＶＥＧＦに特異的に結合し、それにより１つ以上の受容体へのその結合を隔離する受容体分子及び誘導体、融合タンパク質（例えば、ＶＥＧＦ－Ｔｒａｐ（Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ））、ならびにＶＥＧＦ$_{12}$

$_{1}$－ゲロニン（Ｐｅｒｅｇｒｉｎｅ）が、本発明の方法において有用なＶＥＧＦ特異的アンタゴニストとして含まれる。ＶＥＧＦ特異的アンタゴニストとしてはまた、ＶＥＧＦポリペプチドのアンタゴニスト変異型、ＶＥＧＦポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも断片に相補的なアンチセンス核酸塩基オリゴマー；ＶＥＧＦポリペプチドをコードする核酸分子の少なくとも断片に相補的な小ＲＮＡ；ＶＥＧＦを標的化するリボザイム；ＶＥＧＦに対するペプチボディ；及びＶＥＧＦアプタマーが挙げられる。ＶＥＧＦアンタゴニストとしてはまた、ＶＥＧＦＲに結合するポリペプチド、抗ＶＥＧＦＲ抗体、及びその抗原結合断片、ならびにＶＥＧＦＲに結合し、それによってＶＥＧＦの生物学的活性（例えば、ＶＥＧＦのシグナル伝達）を遮断、阻害、抑止、低減、もしくは妨害する誘導体、または融合体タンパク質が挙げられる。ＶＥＧＦ特異的アンタゴニストとしてはまた、ＶＥＧＦまたはＶＥＧＦＲに結合し、ＶＥＧＦ生物活性を、遮断する、阻害する、無効化する、低減する、もしくはそれに干渉することができる非ペプチド小分子も挙げられる。したがって、「ＶＥＧＦ活性」という用語は具体的には、ＶＥＧＦのＶＥＧＦ媒介性生物活性を包含する。特定の実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニストは、ＶＥＧＦの発現レベルまたは生物学的活性を少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％以上低減または阻害する。いくつかの実施形態において、ＶＥＧＦ特異的アンタゴニストによって阻害されるＶＥＧＦは、ＶＥＧＦ（８－１０９）、ＶＥＧＦ（１－１０９）、またはＶＥＧＦ$_{165}$である。

【０１５５】

本明細書で使用される場合、ＶＥＧＦアンタゴニストとしては、抗ＶＥＧＦＲ２抗体及び関連する分子（例えば、ラムシルマブ、タニビルマブ、アフリベルセプト）、抗ＶＥＧＦＲ１抗体及び関連する分子（例えば、イクルクマブ、アフリベルセプト（ＶＥＧＦ　Ｔｒａｐ－Ｅｙｅ；ＥＹＬＥＡ（登録商標））、及びジブ－アフリベルセプト（ＶＥＧＦ　Ｔｒａｐ；ＺＡＬＴＲＡＰ（登録商標））、二重特異性ＶＥＧＦ抗体（例えば、ＭＰ－０２５０、バヌシズマブ（ＶＥＧＦ－ＡＮＧ２）、及びＵＳ２００１／０２３６３８８に開示されている二重特異性抗体）、抗ＶＥＧＦアーム、抗ＶＥＧＦＲ１アーム、及び抗ＶＥＧＦＲ２のうちの２つの組み合わせを含む二重特異性抗体、抗ＶＥＧＦＡ抗体（例えば、ベバシズマブ、セバシズマブ）、抗ＶＥＧＦＢ抗体、抗ＶＥＧＦＣ抗体（例えば、ＶＧＸ－１００）、抗ＶＥＧＦＤ抗体；ならびに非ペプチド小分子ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、パゾパニブ、アキシチニブ、バンデタニブ、スチバーガ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、テラチニブ、ドビチニグ（ｄｏｖｉｔｉｎｉｇ）、セジラニブ、モテサニブ、スルファチニブ、アパチニブ、フォレチニブ、ファミチニブ、及びチボザニブ）が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【０１５６】

「抗ＶＥＧＦ抗体」とは、十分な親和性及び特異性でＶＥＧＦに結合する抗体である。特定の実施形態では、抗体は、ＶＥＧＦに対して十分に高い結合親和性を有することになり、例えば、この抗体は、１００ｎＭ－１ｐＭのＫｄ値でｈＶＥＧＦに結合し得る。抗体親和性は、例えば、表面プラズモン共鳴系アッセイ（ＰＣＴ出願公開第ＷＯ２００５／０１２３５９号に記載されているようなＢＩＡｃｏｒｅ（登録商標）アッセイなど）；酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）；及び競合アッセイ（例えば、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ））によって決定され得る。

【０１５７】

特定の実施形態では、抗ＶＥＧＦ抗体は、ＶＥＧＦ活性が関与する疾患または状態を標的とし、かつそれを妨害する際に治療剤として使用され得る。また、抗体は、例えば、治療剤としてのその有効性を評価するために、他の生物学的活性アッセイに供されてもよい。かかるアッセイは、当該技術分野で公知であり、抗体の標的抗原及び意図される使用に依存する。例としては、ＨＵＶＥＣ阻害アッセイ；腫瘍細胞増殖阻害アッセイ（例えば、国際公開第ＷＯ８９／０６６９２号に記載される）；抗体依存性細胞毒性（ＡＤＣＣ）及び補体媒介性細胞毒性（ＣＤＣ）アッセイ（米国特許第５，５００，３６２号）；ならびにアゴニスト活性または造血性アッセイ（国際公開第ＷＯ９５／２７０６２号を参照され

たい）が挙げられる。抗ＶＥＧＦ抗体は、通常、ＶＥＧＦ－ＢまたはＶＥＧＦ－Ｃなどの他のＶＥＧＦ相同体にも、ＰＩＧＦ、ＰＤＧＦ、またはｂＦＧＦなどの他の成長因子にも結合しない。一実施形態では、抗ＶＥＧＦ抗体は、ハイブリドーマＡＴＣＣ　ＨＢ　１０７０９によって産生されたモノクローナル抗ＶＥＧＦ抗体Ａ４．６．１と同じエピトープに結合するモノクローナル抗体である。別の実施形態では、抗ＶＥＧＦ抗体は、Ｐｒｅｓｔａら（Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５７：４５９３－４５９９，１９９７）によって生成される組換えヒト化抗ＶＥＧＦモノクローナル抗体であり、これには、限定するものではないが、ベバシズマブ（ＢＶ；ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標））として公知の抗体が挙げられる。

【０１５８】

「ｒｈｕＭＡｂ　ＶＥＧＦ」または「ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）」としても公知である抗ＶＥＧＦ抗体「ベバシズマブ（ＢＶ）」とは、Ｐｒｅｓｔａら（Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５７：４５９３－４５９９，１９９７）に従って生成される組換えヒト化抗ＶＥＧＦモノクローナル抗体である。これは、変異型ヒトＩｇＧ１フレームワーク領域と、ヒトＶＥＧＦのその受容体への結合を遮断するマウス抗ｈＶＥＧＦモノクローナル抗体Ａ．４．６．１由来の抗原結合相補性決定領域とを含む。フレームワーク領域の大部分を含む、ベバシズマブのアミノ酸配列の約９３％が、ヒトＩｇＧ１から誘導され、配列の約７％が、マウス抗体Ａ４．６．１から誘導される。ベバシズマブは、分子量が約１４９，０００ダルトンであり、グリコシル化される。ベバシズマブ及び他のヒト化抗ＶＥＧＦ抗体は、さらに、２００５年２月２６日に発行された米国特許第６，８８４，８７９号に記載されており、その全開示は、参照により明示的に本明細書に組み込まれる。追加の好ましい抗体としては、ＰＣＴ出願公開第ＷＯ２００５／０１２３５９号に記載されているＧ６またはＢ２０シリーズ抗体（例えば、Ｇ６－３１、Ｂ２０－４．１）が挙げられる。さらなる好ましい抗体については、米国特許第７，０６０，２６９号、同第６，５８２，９５９号、同第６，７０３，０２０号；同第６，０５４，２９７号；ＷＯ９８／４５３３２；ＷＯ９６／３００４６；ＷＯ９４／１０２０２；ＥＰ０６６６８６８Ｂ１；米国特許出願公開第２００６００９３６０号、同第２００５０１８６２０８号、同第２００３０２０６８９９号、同第２００３０１９０３１７号、同第２００３０２０３４０９号、及び同第２００５０１１２１２６号；ならびにＰｏｐｋｏｖ　ｅｔ　ａｌ．，（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　２８８：１４９－１６４（２００４）を参照されたい。他の好ましい抗体としては、残基Ｆ１７、Ｍ１８、Ｄ１９、Ｙ２１、Ｙ２５、Ｑ８９、１９１、Ｋ１０１、Ｅ１０３、及びＣ１０４を含むか、またはあるいは残基Ｆ１７、Ｙ２１、Ｑ２２、Ｙ２５、Ｄ６３、１８３、及びＱ８９を含むヒトＶＥＧＦ上の機能的エピトープに結合する抗体が挙げられる。

【０１５９】

「ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト」という用語は、ＰＤ－１シグナル伝達軸上のシグナル伝達に起因するＴ細胞機能障害を除去するように、ＰＤ－Ｌ１軸結合パートナーとその結合パートナーのうちの１つ以上との相互作用を阻害し、結果として、Ｔ細胞機能が復元または増強される分子を指す。本明細書で使用される場合、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト及びＰＤ－１結合アンタゴニスト、ならびにＰＤ－Ｌ１とＰＤ－１との間の相互作用を妨害する分子（例えば、ＰＤ－Ｌ２－Ｆｃ融合体）を含む。

【０１６０】

「抗ＰＤ－Ｌ１抗体」及び「ＰＤ－Ｌ１に結合する抗体」という用語は、抗体がＰＤ－Ｌ１を標的とする上で診断剤及び／または治療剤として有用になるように、十分な親和性でＰＤ－Ｌ１に結合し得る抗体を指す。一実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体の、無関係の非ＰＤ－Ｌ１タンパク質への結合の程度は、例えばＲＩＡにより測定されたときに、抗体の、ＰＤ－Ｌ１への結合の約１０％未満である。特定の実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、異なる種由来のＰＤ－Ｌ１の間で保存されているＰＤ－Ｌ１のエピトープに結合する。

【０１６１】
「抗ＰＤ－１抗体」及び「ＰＤ－１に結合する抗体」という用語は、抗体がＰＤ－１を標的とする上で診断剤及び／または治療剤として有用になるように、十分な親和性でＰＤ－１に結合し得る抗体を指す。一実施形態では、抗ＰＤ－１抗体の、無関係の非ＰＤ－１タンパク質への結合の程度は、例えばＲＩＡにより測定されたときに、抗体の、ＰＤ－１への結合の約１０％未満である。特定の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、異なる種由来のＰＤ－１の間で保存されているＰＤ－１のエピトープに結合する。
【０１６２】
「ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト」という用語は、ＰＤ－Ｌ１とその結合パートナーのうちのいずれか１つ以上、例えば、ＰＤ－１またはＢ７－１との相互作用に起因するシグナル伝達を減少させる、遮断する、阻害する、抑止する、または妨害する分子を指す。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な態様において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１及び／またはＢ７－１への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、及びＰＤ－Ｌ１とその結合パートナーのうちの１つ以上、例えば、ＰＤ－１またはＢ７－１との相互作用に起因するシグナル伝達を低減、遮断、阻害、抑止、または妨害する他の分子を含む。一実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１を介するシグナル伝達を媒介したＴリンパ球で発現された細胞表面タンパク質によってまたはそれを介して媒介される負の共刺激シグナルを低減し、機能障害Ｔ細胞の機能障害性をより低くする（例えば、抗原認識へのエフェクター応答を増強する）。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。特定の実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＭＰＤＬ３２８０Ａとしても知られており、本明細書に記載される、アテゾリズマブ（ＣＡＳ登録番号：１４２２１８５－０６－５）である。別の特定の実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、本明細書に記載されるＹＷ２４３．５５．Ｓ７０である。別の特定の実施形態において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、本明細書に記載されるＭＤＸ－１１０５である。また別の具体的な態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、本明細書に記載されるＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）である。また別の具体的な態様では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、本明細書に記載されるＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）である。
【０１６３】
本明細書で使用される場合、「ＰＤ－１結合アンタゴニスト」とは、ＰＤ－１と、ＰＤ－Ｌ１及び／またはＰＤ－Ｌ２などのその結合パートナーのうちの１つ以上との相互作用から生じるシグナル伝達を低下、遮断、阻害、抑止、または妨害する分子である。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、ＰＤ－Ｌ１及び／またはＰＤ－Ｌ２への結合を阻害する。例えば、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－１抗体及びその抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、小分子アンタゴニスト、ポリヌクレオチドアンタゴニスト、ならびにＰＤ－１と、ＰＤ－Ｌ１及び／またはＰＤ－Ｌ２との相互作用から生じるシグナル伝達を低下、遮断、阻害、抑止、または妨害する他の分子を含む。一実施形態では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１を介するシグナル伝達を媒介したＴリンパ球及び他の細胞上で発現される細胞表面タンパク質によりまたはそれを介して媒介される負のシグナルを低減し、その結果、機能不全のＴ細胞の機能不全状態を軽減する。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－１抗体である。具体的な態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＭＤＸ－１１０６（ニボルマブ）である。別の具体的な態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＭＫ－３４７５（ペンブロリズマブ）である。別の具体的な態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＣＴ－０１１（ピジリズマブ）である。別の具体的な態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）である。別の具体的な態様では、ＰＤ－１結合アン

タゴニストは、ＰＤＲ００１である。別の特定の態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストはＲＥＧＮ２８１０である。別の特定の態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストはＢＧＢ－１０８である。別の具体的な態様では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＡＭＰ－２２４である。

【０１６４】

「血管形成阻害剤」または「抗血管形成剤」とは、血管新生、脈管形成、または望まれない血管透過性を、直接的または間接的のいずれかで阻害する、低分子量物質、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、単離されたタンパク質、組換えタンパク質、抗体、またはこれらの抱合体もしくは融合タンパク質を指す。抗血管新生剤には、血管新生因子またはその受容体の血管新生活性を妨害し、遮断する薬剤が含まれることを理解すべきである。例えば、抗血管新生剤は、上で定義した血管新生剤に対する抗体または他のアンタゴニスト、例えば、ＶＥＧＦ－ＡまたはＶＥＧＦ－Ａ受容体（例えば、ＫＤＲ受容体またはＦｌｔ－１受容体）に対する抗体、ＧＬＥＥＶＥＣ（商標）（メシル酸イマチニブ）などの抗ＰＤＧＦＲ阻害剤である。抗血管新生剤としては、また天然の血管新生阻害剤、例えば、アンギオスタチン、エンドスタチンなども挙げられる。例えば、Ｋｌａｇｓｂｒｕｎ ａｎｄ Ｄ’Ａｍｏｒｅ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．，５３：２１７－３９（１９９１）；Ｓｔｒｅｉｔ ａｎｄ Ｄｅｔｍａｒ，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２２：３１７２－３１７９（２００３）（例えば、悪性黒色腫における抗血管新生療法を列挙している表３）；Ｆｅｒｒａｒａ&Ａｌｉｔａｌｏ，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ５（１２）：１３５９－１３６４（１９９９）；Ｔｏｎｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２２：６５４９－６５５６（２００３）、及びＳａｔｏ Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．，８：２００－２０６（２００３）を参照されたい。

【０１６５】

「細胞毒性剤」という用語は、本明細書で使用される場合、細胞の機能を阻害もしくは防止する物質、及び／または細胞の破壊を引き起こす物質を指す。この用語には、放射性同位体（例えば、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、及びＬｕの放射性同位体）；化学療法剤、例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンＣ、クロラムブシル、ダウノルビシンまたは他の挿入剤、核酸分解酵素などの酵素及びそれらの断片、抗生物質、及び細菌、真菌、植物または動物起源の小分子毒素または酵素活性毒素（それらのフラグメント及び／または変異型を含む）などの毒素、ならびに下に開示される種々の抗腫瘍または抗がん薬剤を包含するものとする。殺腫瘍剤は、腫瘍細胞の破壊を引き起こす。

【０１６６】

「化学療法剤」には、がんの処置に有用な化学化合物を含む。化学療法剤の例としては、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、カーフィルゾミブ、１７－ＡＡＧ（ゲルダナマイシン）、ラディシコール、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）、Ｐｆｉｚｅｒ）、ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（登録商標）、ＧＳＫ５７２０１６、Ｇｌａｘｏ Ｓｍｉｔｈ Ｋｌｉｎｅ）、ロナファミブ（ＳＣＨ６６３３６）、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、アルキル化剤（チオテパ及びＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標）シクロホスファミドなど）；アルキルスルホネート（ブスルファン、インプロスルファン、及びピポスルファンなど）；アジリジン（ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、及びウレドーパなど）；エチレンイミン及びメチラメラミン（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ルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、及びトリメチロメラミンを含む）；アセトゲニン類（特に、ブラタシン及びブラタシノン）、カンプトテシン（トポテカン及びイリノテカンを含む）、ブリオスタチン、カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアゾゼレシン、カルゼレシン、及びビゼレシン合成類似体を含む）；クリプトフィシン類（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、５α－還元酵素（フィナステリド及びデュタステリドを含む）、ボリノスタット、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）；エリュテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スポンギスタチン；ナイトロジェンマスタード（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、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビシン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなど）；ニトロソ尿素（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、及びラニムヌスチンなど）、エンジイン抗生物質などの抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシンγ１Ｉ及びカリケアマイシンω１Ｉ（Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔｌ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．３３：１８３－１８６，１９９４）；ダイネミシン（ダイネミシンＡを含む）；ビスホスホネート（クロドロネートなど）；エスペラミシン、ならびにネオカルジノスタチン発色団及び関連する色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン類、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、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、クロモマイシニス、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ＡＤＲＩＡＭＹＣＩＮ（登録商標）（ドキソルビシン）、モルフォリノ－ドキソルビシン、シアノモルフォリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン及びデオキシドキソルビシン）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン（マイトマイシンＣなど）、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、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、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、ゾルビシン；抗代謝剤（メトトレキサート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）など）；葉酸類似体（デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサートなど）；プリン類似体（フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなど）；ピリミジン類似体（アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、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、フロクスウリジンなど）；アンドロゲン類（カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなど）；抗副腎剤（アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなど）；葉酸補充剤（フロリン酸など）；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルチン；ジアジクオン；エルフォミチン；酢酸エリプチニウム；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（メイタンシン及びアンサマイトシンなど）；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；ピラルビシン；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）多糖類複合体（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；トリコテセン類（

特に、Ｔ－２毒素、ベラクリンＡ、ロリジンＡ、及びアングイジン）；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；ピポブロマン；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）（クレモフォールを含まない）、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐａｒｔｎｅｒｓ，Ｓｃｈａｕｍｂｅｒｇ，Ｉｌｌ．）、及びＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）（ドセタキセル、ドキセタキセル、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；メトトレキサート；白金類似体（シスプラチン及びカルボプラチンなど；ビンブラスチン；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標）（ビノレルビン）；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；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ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイド類（レチノイン酸など）；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、及び誘導体が挙げられる。

【０１６７】

化学療法剤としてはまた、抗エストロゲン剤及び選択的エストロゲン受容体調節剤（ＳＥＲＭ）などの、腫瘍に対してホルモン作用を制御または阻害するように作用する抗ホルモン剤、例としては、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（ｉｏｄｏｘｙｆｅｎｅ）、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、ＬＹ１１７０１８、オナプリストン、及びＦＡＲＥＳＴＯＮ（登録商標）（クエン酸トレミファイン（ｔｏｒｅｍｉｆｉｎｅ ｃｉｔｒａｔｅ）；副腎におけるエストロゲン産生を制御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（ｆｏｒｍｅｓｔａｎｉｅ）、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）など；抗アンドロゲン剤、例えば、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリンなど；ブセレリン、トリプテレリン（ｔｒｉｐｔｅｒｅｌｉｎ）、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、全てのトランスレチオニン酸（ｔｒａｎｓｒｅｔｉｏｎｉｃ ａｃｉｄ）、フェンレチニド、ならびにトロキサシタビン（１，３－ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；タンパク質キナーゼ阻害剤；脂質キナーゼ阻害剤；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常な細胞増殖に関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、ＰＫＣ－アルファ、Ｒａｌｆ、及びＨ－Ｒａｓ；リボザイム、例えば、ＶＥＧＦ発現阻害剤（例えば、ＡＮＧＩＯＺＹＭＥ（登録商標））及びＨＥＲ２発現阻害剤；遺伝子療法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）、ｒＩＬ－２；トポイソメラーゼ１阻害剤、例えば、ＬＵＲＴＯＴＥＣＡＮ（登録商標）など；ＡＢＡＲＥＬＩＸ（登録商標）ｒｍＲＨ；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、及び誘導体も含まれる。

【０１６８】

化学療法剤には、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／Ｂｉｏｇｅ

ｎ　Ｉｄｅｃ）、ペルツズマブ（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、Ｃｏｒｉｘｉａ）、及び抗体薬物複合体、ゲムツズマブオゾガマイシン（ＭＹＬＯＴＡＲＧ（登録商標）、Ｗｙｅｔｈ）も挙げられる。本発明の化合物と組み合わせて薬剤としての治療可能性を有する追加のヒト化モノクローナル抗体には：アポリズマブ、アセリズマブ（ａｓｅｌｉｚｕｍａｂ）、アトリズマブ、バピネオズマブ、ビバツズマブメルタンシン（ｂｉｖａｔｕｚｕｍａｂ　ｍｅｒｔａｎｓｉｎｅ）、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ（ｃｅｄｅｌｉｚｕｍａｂ）、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ（ｃｉｄｆｕｓｉｔｕｚｕｍａｂ）、シドツズマブ（ｃｉｄｔｕｚｕｍａｂ）、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エプラツズマブ、エルリズマブ（ｅｒｌｉｚｕｍａｂ）、フェルビズマブ（ｆｅｌｖｉｚｕｍａｂ）、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、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ（ｍｏｔｏｖｉｚｕｍａｂ）、ナタリズマブ、ニモツズマブ（ｎｉｍｏｔｕｚｕｍａｂ）、ノロビズマブ（ｎｏｌｏｖｉｚｕｍａｂ）、ヌマビズマブ（ｎｕｍａｖｉｚｕｍａｂ）、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（ｐａｓｃｏｌｉｚｕｍａｂ）、ペクフシツズマブ（ｐｅｃｆｕｓｉｔｕｚｕｍａｂ）、ペクツズマブ（ｐｅｃｔｕｚｕｍａｂ）、パキセリズマブ、ラリビズマブ（ｒａｌｉｖｉｚｕｍａｂ）、ラニビズマブ、レスリビズマブ（ｒｅｓｌｉｖｉｚｕｍａｂ）、レスリズマブ、レシビズマブ（ｒｅｓｙｖｉｚｕｍａｂ）、ロベリズマブ（ｒｏｖｅｌｉｚｕｍａｂ）、ルプリズマブ（ｒｕｐｌｉｚｕｍａｂ）、シブロツズマブ（ｓｉｂｒｏｔｕｚｕｍａｂ）、シプリズマブ、ソンツズマブ（ｓｏｎｔｕｚｕｍａｂ）、タカツズマブテトラキセタン（ｔａｃａｔｕｚｕｍａｂ　ｔｅｔｒａｘｅｔａｎ）、タドシズマブ（ｔａｄｏｃｉｚｕｍａｂ）、タリズマブ、テフィバズマブ（ｔｅｆｉｂａｚｕｍａｂ）、トシリズマブ、トラリズマブ（ｔｏｒａｌｉｚｕｍａｂ）、ツコツズマブセルモロイキン（ｔｕｃｏｔｕｚｕｍａｂ　ｃｅｌｍｏｌｅｕｋｉｎ）、ツクシツズマブ（ｔｕｃｕｓｉｔｕｚｕｍａｂ）、ウマビズマブ（ｕｍａｖｉｚｕｍａｂ）、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビジリズマブ、及びインターロイキン－１２　ｐ４０タンパク質を認識するように遺伝子修飾された排他的にヒト配列の組換え完全長ＩｇＧ１　λ抗体である、抗インターロイキン－１２（ＡＢＴ－８７４／Ｊ６９５、Ｗｙｅｔｈ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ａｎｄ　Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）が含まれる。

【０１６９】

化学療法剤としてはまた、「ＥＧＦＲ阻害剤」も挙げられ、これは、ＥＧＦＲに結合するか、またはそうでなければそれと直接相互作用し、そのシグナル伝達活性を防止または低下させる化合物を指し、代替的には「ＥＧＦＲアンタゴニスト」とも称される。そのような薬剤の例としては、ＥＧＦＲに結合する抗体及び小分子が挙げられる。ＥＧＦＲに結合する抗体の例としては、ＭＡｂ５７９（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　ＨＢ８５０６）、ＭＡｂ４５５（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　ＨＢ８５０７）、ＭＡｂ２２５（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ８５０８）、ＭＡｂ５２８（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ８５０９）（Ｍｅｎｄｅｌｓｏｈｎらの米国特許第４，９４３，５３３号を参照されたい）、ならびにこれらの変異型（キメラ化２２５（Ｃ２２５またはセツキシマブ、ＥＲＢＵＴＩＸ（登録商標））及び再成形ヒト２２５（Ｈ２２５）（Ｉｍｃｌｏｎｅ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　Ｉｎｃ．のＷＯ９６／４０２１０を参照されたい））、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号に記載されるＥＧＦＲに結合するヒト化及びキメラ抗体；ならびにＡＢＸ－ＥＧＦまたはパニツムマブ等のＥＧＦＲに結合するヒト抗体（ＷＯ９８／５０４３３を参照されたい、Ａｂｇｅｎｉｘ／Ａｍｇｅｎ）；ＥＭＤ５５９００（Ｓｔｒａｇｌｉｏｔｔｏ　ｅｔ　ａｌ．Ｅｕｒ．）Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　３２Ａ：６３６－６４０（１９９６））；ＥＧＦＲ結合についてＥＧＦ及びＴＧＦ－αの両方と競合するＥＧＦＲに対するヒト化ＥＧＦＲ抗体であるＥＭＤ７２００（マツズマブ）（ＥＭＤ／Ｍｅｒｃｋ）；ヒトＥＧＦ

Ｒ抗体、ＨｕＭａｘ－ＥＧＦＲ（ＧｅｎＭａｂ）；Ｅ１．１、Ｅ２．４、Ｅ２．５、Ｅ６．２、Ｅ６．４、Ｅ２．１１、Ｅ６．３、及びＥ７．６．３として公知であり、米国特許第６，２３５，８８３号に記載される完全ヒト抗体；ＭＤＸ－４４７（Ｍｅｄａｒｅｘ Ｉｎｃ）；ならびにｍＡｂ ８０６またはヒト化ｍＡｂ ８０６（Ｊｏｈｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７９（２９）：３０３７５－３０３８４（２００４））が挙げられる。抗ＥＧＦＲ抗体は、細胞毒性剤に抱合され、それにより免疫抱合体を生成し得る（例えば、ＥＰ６５９，４３９Ａ２，Ｍｅｒｃｋ Ｐａｔｅｎｔ ＧｍｂＨを参照されたい）。ＥＧＦＲアンタゴニストとしては、米国特許第５，６１６，５８２号、同第５，４５７，１０５号、同第５，４７５，００１号、同第５，６５４，３０７号、同第５，６７９，６８３号、同第６，０８４，０９５号、同第６，２６５，４１０号、同第６，４５５，５３４号、同第６，５２１，６２０号、同第６，５９６，７２６号、同第６，７１３，４８４号、同第５，７７０，５９９号、同第６，１４０，３３２号、同第５，８６６，５７２号、同第６，３９９，６０２号、同第６，３４４，４５９号、同第６，６０２，８６３号、同第６，３９１，８７４号、同第６，３４４，４５５号、同第５，７６０，０４１号、同第６，００２，００８号、及び同第５，７４７，４９８号、ならびに以下のＰＣＴ公報ＷＯ９８／１４４５１、ＷＯ９８／５００３８、ＷＯ９９／０９０１６、及びＷＯ９９／２４０３７に記載される化合物などの小分子が挙げられる。特定の小分子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））、ＰＤ１８３８０５（ＣＩ１０３３、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）プロポキシ］－６－キナゾリニル］－、二塩酸塩、Ｐｆｉｚｅｒ Ｉｎｃ．）；ＺＤ１８３９、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－モルホリノプロポキシ）キナゾリン、ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；ＺＭ１０５１８０（（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－ブロモフェニル）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）；ＡＧ１４７８（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＡＧ１５７１（ＳＵ ５２７１、Ｐｆｉｚｅｒ）；二重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）、ＧＳＫ５７２０１６または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）が挙げられる。

【０１７０】

化学療法剤としては、「チロシンキナーゼ阻害剤」、例えば、前段落に記載のＥＧＦＲ標的薬物；小分子ＨＥＲ２チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、Ｔａｋｅｄａから入手可能なＴＡＫ１６５；ＥｒｂＢ２受容体チロシンキナーゼの経口選択的阻害剤であるＣＰ－７２４，７１４（Ｐｆｉｚｅｒ及びＯＳＩ）；二重ＨＥＲ阻害剤、例えば、ＥＧＦＲに優先的に結合するが、ＨＥＲ２及びＥＧＦＲ過剰発現細胞の両方を阻害するＥＫＢ－５６９（Ｗｙｅｔｈから入手可能）；ラパチニブ（ＧＳＫ５７２０１６、Ｇｌａｘｏ－ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅから入手可能）；経口ＨＥＲ２及びＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤；ＰＫＩ－１６６（Ｎｏｖａｒｔｉｓから入手可能）；ｐａｎ－ＨＥＲ阻害剤、例えば、カネルチニブ（ＣＩ－１０３３、Ｐｈａｒｍａｃｉａ）；Ｒａｆ－１阻害剤、例えば、Ｒａｆ－１

シグナル伝達を阻害するＩＳＩＳ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓから入手可能なアンチセンス薬剤ＩＳＩＳ－５１３２；非ＨＥＲ標的ＴＫ阻害剤、例えば、メシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標）、Ｇｌａｘｏ　ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅから入手可能）；多標的チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、スニチニブ（ＳＵＴＥＮＴ（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒから入手可能）；ＶＥＧＦ受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、バタラニブ（ＰＴＫ７８７／ＺＫ２２２５８４、Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　ＡＧから入手可能）；ＭＡＰＫ細胞外制御キナーゼＩ阻害剤ＣＩ－１０４０（Ｐｈａｒｍａｃｉａから入手可能）；キナゾリン、例えば、ＰＤ　１５３０３５，４－（３－クロロアニリノ）キナゾリン；ピリドピリミジン類；ピリミドピリミジン類；ピロロピリミジン類、例えば、ＣＧＰ　５９３２６、ＣＧＰ　６０２６１、及びＣＧＰ　６２７０６；ピラゾロピリミジン類、４－（フェニルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン類；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）；ニトロチオフェン部分を含有するチルホスチン；ＰＤ－０１８３８０５（Ｗａｒｎｅｒ－Ｌａｍｂｅｒ）；アンチセンス分子（例えば、ＨＥＲコード核酸に結合するもの）；キノキサリン類（米国特許第５，８０４，３９６号）；トリホスチン類（ｔｒｙｐｈｏｓｔｉｎ）（米国特許第５，８０４，３９６号）；ＺＤ６４７４（Ａｓｔｒａ　Ｚｅｎｅｃａ）；ＰＴＫ－７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　ＡＧ）；ｐａｎ－ＨＥＲ阻害剤、例えば、ＣＩ－１０３３（Ｐｆｉｚｅｒ）；Ａｆｆｉｎｉｔａｃ（ＩＳＩＳ　３５２１；Ｉｓｉｓ／Ｌｉｌｌｙ）；メシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標）；ＰＫＩ　１６６（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＧＷ２０１６（Ｇｌａｘｏ　ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）；ＣＩ－１０３３（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＥＫＢ－５６９（Ｗｙｅｔｈ）；セマキシニブ（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＺＤ６４７４（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；ＰＴＫ－７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　ＡＧ）；ＩＮＣ－１Ｃ１１（Ｉｍｃｌｏｎｅ）、ラパマイシン（シロリムス、ＲＡＰＡＭＵＮＥ（登録商標）；または以下の特許公報：米国特許第５，８０４，３９６号、ＷＯ１９９９／０９０１６、ＷＯ１９９８／４３９６０、ＷＯ１９９７／３８９８３、ＷＯ１９９９／０６３７８、ＷＯ１９９９／０６３９６、ＷＯ１９９６／３０３４７、ＷＯ１９９６／３３９７８、ＷＯ１９９６／３３９７、及びＷＯ１９９６／３３９８０のいずれかに記載されるものが挙げられる。

【０１７１】

本明細書で使用される「多標的チロシンキナーゼ阻害剤」という用語は、複数の（すなわち、２つ以上の）チロシンキナーゼタンパク質を阻害するチロシンキナーゼ阻害剤を指す。チロシンキナーゼタンパク質は、受容体型チロシンキナーゼであってもよいし、及び／または細胞性チロシンキナーゼであってもよい。例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤は、血小板由来増殖因子受容体（例えば、ＰＤＧＦＲ－αα、ＰＤＧＦＲ－ββ、及び／またはＰＤＧＦＲ－αβ）、ＶＥＧＦ受容体（例えば、ＶＥＧＦＲ１及び／またはＶＥＧＦＲ２）、ＣＤ１１７（ｃ－Ｋｉｔ）、ＲＥＴ、ＣＤ１１４、及び／またはＣＤ１３５を阻害し得る。例示的な多標的チロシンキナーゼ阻害剤としては、スニチニブ（Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－５－［（Ｚ）－（５－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）メチル］－２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、ＳＵＴＥＮＴ（登録商標）またはＳＵ１１２４８としても公知である）、ＳＵ６６５６、モテサニブ、ソラフェニブ（例えば、ＮＥＸＥＶＡＲ（登録商標）またはＢＡＹ４３９００６）、アキシチニブ、アファチニブ、ボスチニブ、クリゾチニブ、カボザチニブ、カボザチニブ、ダサチニブ、エントレクチニブ、パゾパニブ、ラパチニブ、及びバンデタニブ（ＺＡＣＴＩＭＡ（登録商標）またはＺＤ６４７４としても公知である）が挙げられる。ＶＥＧＦ受容体を阻害する多標的チロシンキナーゼ阻害剤もまたＶＥＧＦＲ阻害剤と見なすことができることを理解すべきである。

【０１７２】

化学療法剤としてはまた、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン、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、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、生ＢＣＧ、ベ

バクジマブ、ベキサロテン、クラドリビン、クロファラビン、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン、デクスラゾキサン、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－２ａ、インターフェロンアルファ－２ｂ、レナリドミド、レバミゾール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オプレルベキン、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマーゼ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、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、サルグラモスチム、テモゾロミド、ＶＭ－２６、６－ＴＧ、トレミフェン、トレチノイン、オールトランスレチノイン酸（ＡＴＲＡ）、バルルビシン、ゾレドロネート、及びゾレドロン酸、ならびにこれらの薬学的に許容される塩も挙げられる。

【０１７３】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、親薬物と比較して腫瘍細胞に対する細胞毒性が低く、酵素によってより活性な親形態へと活性化または変換され得る、薬学的に活性な物質の前駆体または誘導体形態を指す。例えば、Ｗｉｌｍａｎ，「Ｐｒｏｄｒｕｇｓ ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ」Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ，１４，ｐｐ．３７５－３８２，６１５ｔｈ Ｍｅｅｔｉｎｇ Ｂｅｌｆａｓｔ（１９８６）及びＳｔｅｌｌａ ｅｔ ａｌ．，「Ｐｒｏｄｒｕｇｓ：Ａ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ ｔｏ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ」，Ｄｉｒｅｃｔｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，Ｂｏｒｃｈａｒｄｔ ｅｔ ａｌ．，（ｅｄ．），ｐｐ．２４７－２６７，Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ（１９８５）を参照されたい。本発明のプロドラッグには、ホスフェート含有プロドラッグ、チオホスフェート含有プロドラッグ、スルフェート含有プロドラッグ、ペプチド含有プロドラッグ、Ｄアミノ酸修飾プロドラッグ、グリコシル化プロドラッグ、β－ラクタム含有プロドラッグ、必要に応じて置換されたフェノキシアセトアミド含有プロドラッグまたは必要に応じて置換されたフェニルアセトアミド含有プロドラッグ、５－フルオロシトシン及び他の５－フルオロウリジンプロドラッグが挙げられるがこれらに限定されず、これらは、より活性な細胞毒性遊離薬物へと変換され得る。本発明において使用するためのプロドラッグ形態に誘導体化することができる細胞毒性薬の例には、上記の化学療法剤が挙げられるがこれらに限定されない。

【０１７４】

「成長阻害剤」とは、本明細書で使用されるとき、インビトロまたはインビボのいずれかで細胞（例えば、その成長がＰＤ－Ｌ１発現に依存する細胞）の成長及び／または増殖を阻害する化合物または組成物を指す。したがって、成長阻害剤は、Ｓ期における細胞の割合を著しく低減するものであり得る。成長阻害剤の例には、細胞周期進行（Ｓ期以外の場所で）を遮断する薬剤、例えば、Ｇ１停止及びＭ期停止を誘導する薬剤が挙げられる。古典的なＭ期遮断剤としては、ビンカ類（ビンクリスチン及びビンブラスチン）、タキサン、及びトポイソメラーゼＩＩ阻害剤、例えば、アントラサイクリン抗生物質ドキソルビシン（（８Ｓ－シス）－１０－［（３－アミノ－２，３，６－トリデオキシ－α－Ｌ－リキソ－ヘキサピラノシル）オキシ］－７，８，９，１０－テトラヒドロ－６，８，１１－トリヒドロキシ－８－（ヒドロキシアセチル）－１－メトキシ－５，１２－ナフタセンジオン）、エピルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、及びブレオマイシンが挙げられる。Ｇ１を停止する薬剤、例えば、タモキシフェン、プレドニゾン、ダカルバジン、メクロレタミン、シスプラチン、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、及びａｒａ－ＣなどのＤＮＡアルキル化剤は、Ｓ期停止にも波及する。さらなる情報は、Ｍｕｒａｋａｍｉらによる「Ｔｈｅ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，”Ｍｅｎｄｅｌｓｏｈｎ ａｎｄ Ｉｓｒａｅｌ，ｅｄｓ．，Ｃｈａｐｔｅｒ １，タイトル「Ｃｅｌｌ ｃｙｃｌｅ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ，ｏｎｃｏｇｅｎｅｓ，ａｎｄ ａｎｔｉｎｅｏｐｌａｓｔｉｃ ｄｒｕｇｓ」（ＷＢ Ｓａｕｎｄｅｒｓ：Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，１９９５）、特にｐ．１３．に見出され得る。タキサン（パクリタキセル及びドセタキセル）は、いずれもイチイの木に由来する抗がん薬である。ヨーロッパイチイに由来する

ドセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）、Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ Ｒｏｒｅｒ）は、パクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）の半合成類似体である。パクリタキセル及びドセタキセルは、チューブリン二量体に由来する微小管のアセンブリを促進し、脱重合を防止することによって微小管を安定させ、細胞内の有糸分裂の阻害をもたらす。

【０１７５】

「放射線療法」とは、細胞の正常に機能する能力を制限するように、または細胞を完全に破壊するように、細胞に十分な損傷を引き起こす指向性γ線またはβ線の使用を意味する。用量及び処置期間を決定するために当該技術分野で公知の方法が多く存在することが理解される。典型的な処置は、１回の投与として与えられ、典型的な投薬量は、１日あたり１０～２００単位（グレイ）の範囲である。

【０１７６】

「薬学的製剤」という用語は、調製物の中に含有される活性成分の生物活性が有効になるような形態であり、かつ製剤が投与される患者にとって許容できないほど有毒である追加の構成成分を何ら含有しない調製物を指す。

【０１７７】

「薬学的に許容される担体」とは、患者にとって無毒である、活性成分以外の薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容される担体としては、緩衝液、賦形剤、安定剤、または保存剤が含まれるが、これらに限定されない。

【０１７８】

「添付文書」という用語は、治療用製品の市販のパッケージに通例含まれ、かかる治療用製品の使用に関する指示、用法、用量、投与、併用療法、禁忌、及び／または警告についての情報を含む説明書を指すために使用される。

【０１７９】

「滅菌」製剤は、無菌であるか、または全ての生存微生物及びそれらの胞子を含まない。

【０１８０】

「製品」とは、少なくとも１つの試薬、例えば、疾患もしくは障害（例えば、がん）の治療のための医薬品、または本明細書に記載のバイオマーカーを特異的に検出するためのプローブを含む、任意の製造物（例えば、パッケージもしくは容器）またはキットである。特定の実施形態では、製造物またはキットは、本明細書に記載の方法を実行するためのユニットとして、販売促進、流通、または販売される。

【０１８１】

「小分子」という用語は、約２０００ダルトン以下、好ましくは約５００ダルトン以下の分子量を有する任意の分子を指す。

【０１８２】

「標識」という単語は、本明細書で使用される場合、ポリヌクレオチドプローブなどの試薬または抗体に直接的または間接的に抱合または融合され、それが抱合または融合される試薬の検出を容易にする化合物または組成物を指す。標識は、それ自体が検出可能（例えば、放射性同位標識または蛍光標識）であってもよいし、または酵素標識の場合、検出可能である基質化合物もしくは組成物の化学改変を触媒してもよい。この用語は、検出可能な物質をプローブまたは抗体に結合すること（即ち、物理的に連結すること）によるプローブまたは抗体の直接的標識化、ならびに直接的に標識化される別の試薬との反応性によるプローブまたは抗体の間接的標識化を包含することを意図する。間接的標識化の例としては、蛍光標識化された二次抗体を使用した一次抗体の検出、及び蛍光標識化されたストレプトアビジンを用いて検出され得るようなビオチンによるＤＮＡプローブの末端標識化が挙げられる。

【０１８３】

「抗体」という用語は、最も広義に使用され、具体的には、それらが所望される生物学的活性を呈する限り、モノクローナル抗体（完全長モノクローナル抗体を含む）、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）、及び抗体断片を網羅する。

【０１８４】

「天然抗体」とは、通常、２つの同一の軽（Ｌ）鎖及び２つの同一の重（Ｈ）鎖から構成される約１５０，０００ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。各軽鎖は、１つの共有ジスルフィド結合により重鎖に結合しているが、ジスルフィド結合の数は、異なる免疫グロブリンアイソタイプの重鎖間で異なる。各重鎖及び軽鎖はまた、規則的に離間した鎖内ジスルフィド架橋も有する。各重鎖は、一方の端に可変ドメイン（ＶＨ）を有し、多数の定常ドメインが続く。各軽鎖は、一方の端に可変ドメイン（ＶＬ）を有し；その他方の端に定常ドメインを有し、軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第１の定常ドメインと整列し、軽鎖の可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと整列する。特定のアミノ酸残基が軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインとの間に界面を形成すると考えられている。

【０１８５】

「単離された」抗体とは、その自然環境の成分から特定及び分離され、及び／または回収された抗体である。その自然環境の汚染成分は、抗体の研究的、診断的、及び／または治療的使用を妨害するであろう物質であり、それらには、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質性または非タンパク質性溶質が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、抗体は、（１）例えば、ローリー法によって決定される、抗体の９５重量％超、及びいくつかの実施形態では、９９重量％超になるまで；（２）例えば、スピニングカップシークエネーターを使用して、Ｎ末端または内部アミノ酸配列の少なくとも１５個の残基を得るのに十分な程度まで、または（３）例えば、クマシーブルーまたはシルバー染色を使用して、還元または非還元条件下でＳＤＳ－ＰＡＧＥによって均質性が得られるまで、精製される。単離抗体としては、組換え細胞内でインサイチュの抗体が挙げられるが、これは、抗体の天然環境の少なくとも１つの構成要素が存在していないためである。しかしながら、通常、単離された抗体は、少なくとも１つの精製ステップによって調製される。

【０１８６】

「遮断」抗体または抗体「アンタゴニスト」とは、それが結合する抗原の生物活性を阻害または低減するものである。例えば、ＶＥＧＦ特異的アンタゴニスト抗体は、ＶＥＧＦに結合し、ＶＥＧＦが血管内皮細胞増殖を誘発する能力を阻害する。好ましい遮断抗体またはアンタゴニスト抗体は、抗原の生物活性を完全に阻害する。

【０１８７】

別途指示されない限り、「多価抗体」という表現は、３つ以上の抗原結合部位を含む抗体を表すために本明細書全体で使用される。多価抗体は、好ましくは、３つ以上の抗原結合部位を有するように操作され、一般には天然配列のＩｇＭまたはＩｇＡ抗体ではない。

【０１８８】

任意の哺乳動物種由来の抗体（免疫グロブリン）の「軽鎖」とは、それら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つの明らかに異なるタイプのうちの１つに割り当てられ得る。

【０１８９】

「定常ドメイン」という用語は、抗原結合部位を含む可変ドメインである免疫グロブリンの他方の部分と比較してより保存されたアミノ酸配列を有する免疫グロブリン分子の部分を指す。定常ドメインは、重鎖のＣＨ１、ＣＨ２、及びＣＨ３ドメイン（集合的に、ＣＨ）、ならびに軽鎖のＣＨＬ（またはＣＬ）ドメインを含む。

【０１９０】

抗体の「可変領域」または「可変ドメイン」とは、抗体の重鎖または軽鎖のアミノ末端ドメインを指す。重鎖の可変ドメインは、「ＶＨ」と称され得る。軽鎖の可変ドメインは、「ＶＬ」と称され得る。これらのドメインは一般に、抗体の最可変部分であり、抗原結合部位を含む。

【０１９１】

「可変」という用語は、可変ドメインの特定のセグメントが配列において抗体間で広範囲にわたって異なるという事実を指す。可変または「Ｖ」ドメインは、抗原結合を媒介し

、特定の抗体のその特定の抗原に対する特異性を定義する。しかしながら、可変性は、可変ドメインの広がりにわたって均等には分布していない。代わりに、Ｖ領域は、各々９～１２アミノ酸長である「超可変領域」と呼ばれる極度の可変性のより短い領域によって分離される１５～３０アミノ酸のフレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる比較的不変であるストレッチからなる。「超可変領域」または「ＨＶＲ」という用語は、本明細書で使用される場合、抗原結合を担う抗体のアミノ酸残基を指す。超可変領域は一般に、例えば、ＶＬでは残基約２４～３４（Ｌ１）、５０～５６（Ｌ２）、及び８９～９７（Ｌ３）、ＶＨでは残基約２６～３５（Ｈ１）、４９～６５（Ｈ２）、及び９５～１０２（Ｈ３）（一実施形態において、Ｈ１は、残基約３１～３５）からのアミノ酸残基；Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ．（１９９１））、及び／または「超可変ループ」からのアミノ酸残基（例えば、ＶＬでは残基２６～３２（Ｌ１）、５０～５２（Ｌ２）、及び９１～９６（Ｌ３）、ＶＨでは２６～３２（Ｈ１）、５３～５５（Ｈ２）、及び９６～１０１（Ｈ３）；Ｃｈｏｔｈｉａ及びＬｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７）を含む。天然重鎖及び軽鎖の可変ドメインは各々、ベータシート構造を接続し、かつある場合には、その一部を形成するループを形成する、３つの超可変領域によって接続されたベータシート立体配置を主に採用する４つのＦＲを含む。各鎖内の超可変領域は、ＦＲによって近接近し一緒に保持されており、他方の鎖の超可変領域とともに、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ．（１９９１）を参照されたい）。したがって、ＨＶＲ及びＦＲ配列は一般に、ＶＨ（またはＶＬ）において以下の配列：ＦＲ１－Ｈ１（Ｌ１）－ＦＲ２－Ｈ２（Ｌ２）－ＦＲ３－Ｈ３（Ｌ３）－ＦＲ４で出現する。定常ドメインは、抗体の抗原への結合に直接関与しないが、抗体の抗体依存性細胞毒性（ＡＤＣＣ）への関与などの様々なエフェクター機能を呈する。

【０１９２】

本明細書の目的での「アクセプターヒトフレームワーク」とは、以下に定義されるように、ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークに由来する、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）フレームワークまたは重鎖可変ドメイン（ＶＨ）フレームワークのアミノ酸配列を含むフレームワークである。ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワーク「に由来する」アクセプターヒトフレームワークは、その同じアミノ酸配列を含んでもよく、あるいはアミノ酸配列変化を含有してもよい。いくつかの実施形態において、アミノ酸変化の数は、１０以下、９以下、８以下、７以下、６以下、５以下、４以下、３以下、または２以下である。いくつかの実施形態では、ＶＬアクセプターヒトフレームワークは、ＶＬヒト免疫グロブリンフレームワーク配列またはヒトコンセンサスフレームワーク配列と配列において同一である。

【０１９３】

本明細書で使用される場合、「超可変領域」、「ＨＶＲ」、または「ＨＶ」という用語は、配列が超可変性であり、及び／または構造的に定義されたループを形成する抗体可変ドメインの領域を指す。概して、抗体は、６つのＨＶＲを含み；３つがＶＨにあり（Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３）、３つがＶＬにある（Ｌ１、Ｌ２、Ｌ３）。天然抗体において、Ｈ３及びＬ３は、これらの６つのＨＶＲのうちで最も高い多様性を呈し、特にＨ３が、抗体に優れた特異性を与える上で特有の役割を果たすと考えられている。例えば、Ｘｕ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ １３：３７－４５（２０００）；Ｊｏｈｎｓｏｎ ａｎｄ Ｗｕ，ｉｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２４８：１－２５（Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，Ｎ．Ｊ．，２００３）を参照されたい。実際には、重鎖のみからなる天然に存在するラクダ科抗体は、軽鎖の非存在

下で機能的であり、安定している。例えば、Ｈａｍｅｒｓ－Ｃａｓｔｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３６３：４４６－４４８（１９９３）；Ｓｈｅｒｉｆｆ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．３：７３３－７３６（１９９６）を参照されたい。

【０１９４】

多数のＨＶＲの描写が本明細書で使用されており、本明細書に包含される。Ｋａｂａｔ相補性決定領域（ＣＤＲ）は、配列可変性に基づくものであり、最も一般的に使用されている（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９９１））。Ｃｈｏｔｈｉａは、そうではなく、構造的ループの位置を指す（Ｃｈｏｔｈｉａ及びＬｅｓｋ Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７））。ＡｂＭ ＨＶＲは、Ｋａｂａｔ ＨＶＲとＣｈｏｔｈｉａ構造的ループとの間の折衷物を表し、Ｏｘｆｏｒｄ ＭｏｌｅｃｕｌａｒのＡｂＭ抗体モデリングソフトウェアによって使用されている。「接触」ＨＶＲは、利用可能な複合体結晶構造の分析に基づく。これらのＨＶＲのうちの各々に由来する残基が以下に記載される。

【０１９５】

ループ	Ｋａｂａｔ	ＡｂＭ	Ｃｈｏｔｈｉａ	接触
Ｌ１	Ｌ２４－Ｌ３４	Ｌ２４－Ｌ３４	Ｌ２６－Ｌ３２	Ｌ３０－Ｌ３６
Ｌ２	Ｌ５０－Ｌ５６	Ｌ５０－Ｌ５６	Ｌ５０－Ｌ５２	Ｌ４６－Ｌ５５
Ｌ３	Ｌ８９－Ｌ９７	Ｌ８９－Ｌ９７	Ｌ９１－Ｌ９６	Ｌ８９－Ｌ９６
Ｈ１	Ｈ３１－Ｈ３５ｂ（Ｋａｂａｔ 番号付け）	Ｈ２６－Ｈ３５ｂ	Ｈ２６－Ｈ３２	Ｈ３０－Ｈ３５ｂ
Ｈ１	Ｈ３１－Ｈ３５（Ｃｈｏｔｈｉａ 番号付け）	Ｈ２６－Ｈ３５	Ｈ２６－Ｈ３２	Ｈ３０－Ｈ３５
Ｈ２	Ｈ５０－Ｈ６５	Ｈ５０－Ｈ５８	Ｈ５３－Ｈ５５	Ｈ４７－Ｈ５８
Ｈ３	Ｈ９５－Ｈ１０２	Ｈ９５－Ｈ１０２	Ｈ９６－Ｈ１０１	Ｈ９３－Ｈ１０１

【０１９６】

ＨＶＲは、以下の「伸長ＨＶＲ」を含んでもよい：ＶＬにおいて、２４－３６または２４－３４（Ｌ１）、４６－５６または５０－５６（Ｌ２）、及び８９－９７または８９－９６（Ｌ３）、ならびにＶＨにおいて、２６－３５（Ｈ１）、５０－６５または４９－６５（Ｈ２）、及び９３－１０２、９４－１０２、または９５－１０２（Ｈ３）。可変ドメイン残基は、これらの定義の各々について、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．（上記）に従って番号付けされる。

【０１９７】

「フレームワーク」または「ＦＲ」残基とは、本明細書で定義されるＨＶＲ残基以外の可変ドメイン残基である。

【０１９８】

「ヒトコンセンサスフレームワーク」とは、ヒト免疫グロブリンＶＬまたは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またはＶＨ配列の選択は、可変ドメイン配列のサブグループに由来する。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．にあるようなサブグループである。一実施形態において、ＶＬについては、サブグループは、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，（上記参照）におけるサブグループカッパＩである。一実施形態において、ＶＨについては、サブグループは、Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，（上記参照）におけるサブグループＩＩＩである。

【０１９９】
「Ｋａｂａｔにあるような可変ドメイン残基番号付け」または「Ｋａｂａｔにあるようなアミノ酸位置番号付け」という用語、及びそれらの変形は、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．（上記参照）における抗体の編集物の重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインに使用される番号付けシステムを指す。この番号付けシステムを使用すると、実際の直鎖状アミノ酸配列は、可変ドメインのＦＲもしくはＨＶＲの短縮、またはそれへの挿入に対応するより少ないアミノ酸または追加のアミノ酸を含み得る。例えば、重鎖可変ドメインは、Ｈ２の残基５２の後に単一のアミノ酸挿入（Ｋａｂａｔによる残基５２ａ）、及び重鎖ＦＲ残基８２の後に挿入された残基（例えば、Ｋａｂａｔによる残基８２ａ、８２ｂ、及び８２ｃなど）を含んでもよい。残基のＫａｂａｔ番号付けは、「標準の」Ｋａｂａｔにより番号付けられた配列との抗体の配列の相同性領域でのアライメントによって所与の抗体について決定され得る。

【０２００】
Ｋａｂａｔナンバリングシステムは、一般に、可変ドメイン内の残基（大体、軽鎖の１～１０７残基及び重鎖の１～１１３残基）に言及する際に使用される（例えば、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ．　５ｔｈ　Ｅｄ．Ｐｕｂｌｉｃ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．（１９９１））。「ＥＵ番号付けシステム」または「ＥＵインデックス」とは、一般に、免疫グロブリン重鎖定常領域内の残基に言及する際に使用される（例えば、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．，（上記参照）で報告されているＥＵインデックス）。「Ｋａｂａｔにあるようなインデックス」とは、ヒトＩｇＧ１　ＥＵ抗体の残基番号付けを指す。本明細書で別途指示されない限り、抗体の可変ドメイン中の残基番号への言及は、Ｋａｂａｔ番号付けシステムによる残基番号付けを意味する。本明細書に別途示されない限り、抗体の定常ドメイン内の残基番号の参照は、ＥＵ番号付けシステムによる残基番号付けを意味する（例えば、米国仮出願第６０／６４０，３２３号、ＥＵ番号付けに関する図を参照されたい）。

【０２０１】
本明細書で別途示されない限り、可変ドメイン中のＨＶＲ残基及び他の残基（例えば、ＦＲ残基）は、Ｋａｂａｔ　ｅｔ　ａｌ．，（上記参照）に従って本明細書において番号付けされる。

【０２０２】
「全長抗体」、「インタクトな抗体」、及び「全抗体」という用語は、以下に定義される抗体断片ではなく、その実質的にインタクトな形態にある抗体を指すように、本明細書において互換的に使用される。これらの用語は、具体的には、Ｆｃ領域を含む重鎖を有する抗体を指す。

【０２０３】
「抗体断片」とは、インタクトな抗体の一部分を含み、好ましくはその抗原結合領域を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される抗体断片は、抗原結合断片である。抗体断片の例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、及びＦｖ断片；ダイアボディ；直鎖状抗体；一本鎖抗体分子；ならびに抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられる。

【０２０４】
抗体のパパイン消化は、各々、単一の抗原結合部位を持つ、「Ｆａｂ」断片と呼ばれる２つの同一の抗原結合断片、及び容易に結晶化する能力を反映する名称である、残った「Ｆｃ」断片を産生する。ペプシン処理は、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片をもたらし、これは、２つの抗原結合部位を有し、依然として抗原を架橋し得る。

【０２０５】
本明細書の「Ｆｃ領域」という用語は、定常領域の少なくとも一部を含有する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。この用語は、天然配列Ｆｃ領域及

び変異型Ｆｃ領域を含む。一実施形態において、ヒトＩｇＧ重鎖Ｆｃ領域は、Ｃｙｓ２２６から、またはＰｒｏ２３０から、重鎖のカルボキシル末端までに及ぶ。しかしながら、Ｆｃ領域のＣ末端リジン（Ｌｙｓ４４７）は、存在することもあれば、しないこともある。本明細書で別途指定されない限り、Ｆｃ領域または定常領域内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、ＥＵインデックスとも呼ばれるＥＵ番号付けシステムに従う。

【０２０６】

「エフェクター機能」とは、抗体アイソタイプにより異なる抗体のＦｃ領域に起因し得る生物活性を指す。抗体エフェクター機能の例としては、以下が挙げられる：Ｃ１ｑ結合及び補体依存性細胞毒性（ＣＤＣ）；Ｆｃ受容体結合；抗体依存性細胞媒介細胞毒性（ＡＤＣＣ）；食作用；細胞表面受容体（例えば、Ｂ細胞受容体）の下方制御；ならびにＢ細胞活性化。

【０２０７】

「Ｆｖ」とは、完全な抗原結合部位を含む最小抗体断片である。一実施形態では、二本鎖Ｆｖ種は、密接に非共有会合している１つの重鎖可変ドメイン及び１つの軽鎖可変ドメインの二量体からなる。一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）種では、１つの重鎖可変ドメイン及び１つの軽鎖可変ドメインは、軽鎖及び重鎖が二本鎖Ｆｖ種における構造に類似している「二量体」構造で会合し得るように、可塑性ペプチドリンカーによって共有結合され得る。各可変ドメインの３つのＨＶＲが相互作用してＶＨ－ＶＬ二量体の表面上の抗原結合部位を定義するのは、この立体配置においてである。集合的に、６つのＨＶＲが抗体に抗原結合特異性を与える。しかしながら、全結合部位よりも低い親和性ではあるが、単一の可変ドメイン（または抗原に特異的な３つのＨＶＲのみを含むＦｖの半分）でさえも、抗原を認識してそれに結合する能力を有する。

【０２０８】

Ｆａｂ断片は、重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインを含有し、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖の第１の定常ドメイン（ＣＨ１）もまた含有する。Ｆａｂ’断片は、抗体ヒンジ領域からの１つ以上のシステインを含む重鎖ＣＨ１ドメインのカルボキシ末端への数個の残基の付加によって、Ｆａｂ断片とは異なる。Ｆａｂ’－ＳＨとは、定常ドメインのシステイン残基（複数可）が遊離チオール基を持つＦａｂ’の本明細書における表記である。Ｆ（ａｂ’）$_2$抗体断片は、元来、間にヒンジシステインを有するＦａｂ’断片の対として産生されたものであった。抗体断片の他の化学的結合もまた公知である。

【０２０９】

「一本鎖Ｆｖ」または「ｓｃＦｖ」抗体断片は、抗体のＶＨ及びＶＬドメインを含み、これらのドメインは、単一のポリペプチド鎖内に存在する。一般に、ｓｃＦｖポリペプチドは、ＶＨドメインとＶＬドメインとの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、それにより、ｓｃＦｖが抗原結合に望ましい構造を形成することが可能になる。ｓｃＦｖに関する概説については、例えば、ＰｌｕｃｋｔｈｕｎのＴｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．，（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４），ｐｐ．２６９－３１５を参照されたい。

【０２１０】

「多重特異性抗体」という用語は、最も広義に使用され、ＶＨ－ＶＬユニットがポリエピトープ特異性を有する（即ち、１つの生物学的分子上で２つの異なるエピトープに、または異なる生物学的分子上で各エピトープに結合し得る）、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）及び軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む抗体を具体的には網羅する。かかる多重特異性抗体としては、全長抗体、２つ以上のＶＬ及びＶＨドメインを有する抗体、抗体断片、例えば、Ｆａｂ、Ｆｖ、ｄｓＦｖ、ｓｃＦｖ、ダイアボディ、二重特異性ダイアボディ、及びトリ

アボディ、共有結合または非共有結合した抗体断片が挙げられるが、これらに限定されない。「ポリエピトープ特異性」とは、同じまたは異なる標的（複数可）上の２つ以上の異なるエピトープに特異的に結合し得る能力を指す。「二特異性（ｄｕａｌ　ｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ）」または「二重特異性（ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃｉｔｙ）」とは、同じまたは異なる標的（複数可）上の２つの異なるエピトープに特異的に結合することができる能力を指す。しかしながら、二重特異性抗体とは対照的に、二特異性抗体は、アミノ酸配列が同一である２つの抗原結合アームを有し、各Ｆａｂアームにより２つの抗原を認識し得る。二特異性により、抗体は、高い親和性で単一のＦａｂまたはＩｇＧ分子として２つの異なる抗原と相互作用することが可能になる。一実施形態によれば、ＩｇＧ１中の多重特異性抗体は、５μＭ～０．００１ｐＭ、３μＭ～０．００１ｐＭ、１μＭ～０．００１ｐＭ、０．５μＭ～０．００１ｐＭ、または０．１μＭ～０．００１ｐＭの親和性で各エピトープと結合を形成する。「単一特異性」とは、１つのエピトープのみに結合し得る能力を指す。

【０２１１】

「ダイアボディ」という用語は、２つの抗原結合部位を有する抗体断片を指し、これらの断片は、同じポリペプチド鎖内の軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）に接続された重鎖可変ドメイン（ＶＨ）（ＶＨ－ＶＬ）を含む。同じ鎖上の２つのドメイン間での対合を可能にするには短すぎるリンカーを使用することによって、ドメインを別の鎖の相補的ドメインと対合させて、２つの抗原結合部位を生成させる。ダイアボディは、二価特異性であっても、または二重特異性であってもよい。ダイアボディは、例えば、ＥＰ４０４，０９７；ＷＯ１９９３／０１１６１号；Ｈｕｄｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）；及びＨｏｌｌｉｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９０：６４４４－６４４８（１９９３）にさらに詳細に記載されている。トリアボディ（Ｔｒｉａｂｏｄｉｅｓ）及びテトラボディ（ｔｅｔｒａｂｏｄｉｅｓ）はまた、Ｈｕｄｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４（２００３）にも記載される。

【０２１２】

抗体の「クラス」とは、その重鎖が所有する定常ドメインまたは定常領域の種類を指す。５つの主要なクラスの抗体、つまり：ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、及びＩｇＭが存在し、これらのうちのいくつかは、「サブクラス」（アイソタイプ）、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、及びＩｇＡ２にさらに分けられ得る。抗体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。

【０２１３】

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、実質的に同種の抗体集団から得られた抗体を指し、例えば、その集団に含まれる個々の抗体は、少量で存在し得る可能な変異、例えば、自然発生変異を除いて同一である。したがって、「モノクローナル」という修飾語は、別個の抗体の混合物ではないという抗体の特徴を示す。特定の実施形態では、かかるモノクローナル抗体は、典型的には、標的に結合するポリペプチド配列を含む抗体を含み、この標的結合ポリペプチド配列は、複数のポリペプチド配列から単一の標的結合ポリペプチド配列の選択を含むプロセスによって得られたものである。例えば、選択過程は、ハイブリドーマクローン、ファージクローン、または組換えＤＮＡクローンのプールなどの複数のクローンからの特有のクローンの選択であり得る。選択された標的結合配列は、例えば、標的への親和性を改善し、標的結合配列をヒト化し、細胞培養におけるその産生を改善し、インビボでのその免疫原性を低減し、多重特異性抗体等を作製するようにさらに改変されてもよいこと、及び改変された標的結合配列を含む抗体が本発明のモノクローナル抗体でもあることを理解されたい。異なる決定基（エピトープ）に対して指向された異なる抗体を典型的に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指向される。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体調製物は、それらには他の免疫グロブ

リンが典型的に夾雑していないという点で有利である。

【０２１４】

「モノクローナル」という修飾語句は、実質的に同種の抗体集団から得られるという抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするものと解釈されるべきではない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、例えば、ハイブリドーマ法（例えば、Ｋｏｈｌｅｒ及びＭｉｌｓｔｅｉｎ，Ｎａｔｕｒｅ２５６：４９５－９７（１９７５）；Ｈｏｎｇｏ ｅｔ ａｌ．，Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ １４（３）：２５３－２６０（１９９５）、Ｈａｒｌｏｗ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，２ｎｄ ｅｄ．１９８８）；Ｈａｍｍｅｒｌｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，ｉｎ：Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｔ ｃｅｌｌ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ ５６３－６８１（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ｎ．Ｙ．，１９８１））、組換えＤＮＡ法（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号を参照されたい）、ファージディスプレイ技術（例えば、Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８，１９９１；Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７，１９９２；Ｓｉｄｈｕ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３８（２）：２９９－３１０，２００４；Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３４０（５）：１０７３－１０９３，２００４；Ｆｅｌｌｏｕｓｅ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１（３４）：１２４６７－１２４７２，２００４；ならびにＬｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２８４（１－２）：１１９－１３２，２００４を参照のこと；及びヒト免疫グロブリン配列をコードするヒト免疫グロブリン遺伝子座または遺伝子の一部または全てを有するヒトまたはヒト様抗体を動物で産生するための技術（例えば、ＷＯ１９９８／２４８９３；ＷＯ１９９６／３４０９６；ＷＯ１９９６／３３７３５；ＷＯ１９９１／１０７４１；Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：２５５１，１９９３；Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３６２：２５５－２５８，１９９３；Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｙｅａｒ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．７：３３，１９９３；米国特許第５，５４５，８０７号；同第５，５４５，８０６号；同第５，５６９，８２５号；同第５，６２５，１２６号；同第５，６３３，４２５号；及び同第５，６６１，０１６号；Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １０：７７９－７８３（１９９２）；Ｌｏｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３６８：８５６－８５９，１９９４；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｎａｔｕｒｅ ３６８：８１２－８１３，１９９４；Ｆｉｓｈｗｉｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１４：８４５－８５１，１９９６；Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１４：８２６，１９９６；ならびにＬｏｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔｅｒｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３：６５－９３，１９９５．を含む多様な技術によって作製され得る。

【０２１５】

本明細書におけるモノクローナル抗体は、具体的には、所望の生物学的活性を呈する限り、重鎖及び／または軽鎖の一部分が、特定の種に由来する抗体、または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または同種である一方で、鎖（複数可）の残りが、別の種に由来する抗体、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一または同種である「キメラ」抗体、ならびにかかる抗体の断片を含む（例えば、米国特許第４，８１６，５６７号、及びＭｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１－６８５５（１９８４）を参照されたい）。キメラ抗体には、ＰＲＩＭＡＴＩＺＥＤ（登録商標）抗体が挙げられ、この抗体の抗原結合領域は、例えば、マカクザルを目的の抗原で免疫化することによって産生された抗体由来である。

【０２１６】

「ヒト抗体」とは、ヒトもしくはヒト細胞により産生された抗体、またはヒト抗体レパ

ートリーもしくは他のヒト抗体コード配列を利用する非ヒト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保有するものである。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具体的には除外する。

【０２１７】

非ヒト（例えば、げっ歯類）抗体の「ヒト化」型とは、非ヒト抗体に由来する配列を最小限含有するキメラ抗体である。大部分は、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域からの残基が、所望の抗体特異性、親和性、及び能力を有するマウス、ラット、ウサギ、または非ヒト霊長類などの非ヒト種（ドナー抗体）の超可変領域からの残基によって代置される、ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。いくつかの事例では、ヒト免疫グロブリンのＦＲ残基は、対応する非ヒト残基によって代置される。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体には見られない残基を含んでもよい。これらの修飾は、抗体の能力をさらに改良するために行われる。一般に、ヒト化抗体は、超可変ループの全てまたは実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンの超可変ループに対応し、ＦＲの全てまたは実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のＦＲである、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全てを含むことになる。ヒト化抗体は、必要に応じて、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）の少なくとも一部、典型的にはヒト免疫グロブリンのものも含むことになる。さらなる詳細については、Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２－５２５，１９８６；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－３２９，１９８８；及びＰｒｅｓｔａ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．２：５９３－５９６，１９９２を参照されたい。

【０２１８】

「野生型（ＷＴ）」もしくは「参照」配列または「野生型」もしくは「参照」タンパク質／ポリペプチド（参照抗体のＨＶＲまたは可変ドメインなど）の配列は、変異の導入を通して変異型ポリペプチドが得られる参照配列であり得る。一般に、所与のタンパク質の「野生型」配列は、自然において最も一般的な配列である。同様に、「野生型」遺伝子配列は、自然において最も一般的に見られる遺伝子についての配列である。突然変異は、天然のプロセスを介してまたは人為的手段を介して、「野生型」遺伝子（故に、それがコードするタンパク質）中に導入され得る。かかるプロセスの産物は、元の「野生型」タンパク質または遺伝子の「変異型」または「突然変異」型である。

【０２１９】

開始または参照ポリペプチド（例えば、参照抗体またはその可変ドメイン（複数可）／ＨＶＲ（複数可））の「変異型」または「変異体」とは、（１）開始または参照ポリペプチドのアミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列を有し、（２）天然または人工（人為的）突然変異誘発のいずれかを介して開始または参照ポリペプチドから誘導されたポリペプチドである。そのような変異型としては、例えば、本明細書において「アミノ酸残基改変」と称される、目的のポリペプチドのアミノ酸配列内の残基からの欠失、及び／またはそれへの挿入、及び／またはその置換が挙げられる。したがって、変異型ＨＶＲは、出発または参照ポリペプチド配列（供給源抗体または抗原結合断片のものなど）に対して変異型配列を含むＨＶＲを指す。アミノ酸残基改変は、本文脈では、開始または参照ポリペプチド配列（参照抗体またはその抗原結合断片のものなど）における対応する位置にあるアミノ酸とは異なるアミノ酸を指す。最終変異型または突然変異構築物に到達するように、欠失、挿入、及び置換を任意に組み合わせることができるが、但し、その最終構築物が、所望の機能的特徴を保有することを条件とする。アミノ酸変化、例えば、グリコシル化部位の数または位置の変化も、ポリペプチドの翻訳後プロセスを改変し得る。

【０２２０】

「親和性」とは、分子（例えば、抗体）とその結合パートナー（例えば、抗原）との単一結合部位の間の非共有結合相互作用の合計の強度を指す。別途指示されない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」とは、結合対のメンバー（例えば、抗体及び抗原）間の１：１の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。分子Ｘのそのパートナー Ｙに対する親和性は、一般に、解離定数（Ｋｄ）で表され得る。親和性は、本明細書に記載

の方法を含む当技術分野で公知の一般的な方法によって測定され得る。結合親和性を測定するための具体的な例証的かつ例示的な実施形態は本明細書に記載される。

【０２２１】

抗体の標的分子への結合に関して、特定のポリペプチドまたは特定のポリペプチド標的上のエピトープへの「特異的結合」またはそれ「に特異的に結合する」またはそれ「に特異的」という用語は、非特異的相互作用とは測定可能に異なる結合を意味する。特異的結合は、例えば、分子の結合を対照分子の結合と比較して決定することによって測定され得る。例えば、特異的結合は、標的に類似した対照分子、例えば、過剰な標識されていない標的との競合によって決定し得る。この場合、標識された標的のプローブへの結合が過剰な標識されていない標的によって競合的に阻害される場合、特異的結合が示される。本明細書に用いられる特定のポリペプチド標的上の特定のポリペプチドまたはエピトープに対する「特異的結合」または「特異的に結合する」または「に特異的」という用語は、例えば、10^{-4}M以下、あるいは10^{-5}M以下、あるいは10^{-6}M以下、あるいは10^{-7}M以下、あるいは10^{-8}M以下、あるいは10^{-9}M以下、あるいは10^{-10}M以下、あるいは10^{-11}M以下、あるいは10^{-12}M以下という標的についてのＫｄ、または10^{-4}M～10^{-6}Mもしくは10^{-6}M～10^{-10}Mもしくは10^{-7}M～10^{-9}Mという範囲のＫｄを有する分子によって示され得る。当業者によって理解されるように、親和性及びＫｄ値は、反比例する。抗原に対する高い親和性は、低いＫｄ値によって測定される。一実施形態では、「特異的結合」という用語は、分子が、いずれの他のポリペプチドまたはポリペプチドエピトープにも実質的に結合することなく、特定のポリペプチドまたは特定のポリペプチド上のエピトープに結合する、結合を指す。

【０２２２】

「親和性成熟」抗体とは、改変を有しない親抗体と比較して、１つ以上の超可変領域（ＨＶＲ）に１つ以上の改変を有し、かかる改変により抗体の抗原に対する親和性が改善される抗体を指す。

【０２２３】

参照抗体と「同じエピトープに結合する抗体」とは、競合アッセイにおいて、参照抗体のその抗原への結合を５０％以上遮断する抗体、及び逆に、競合アッセイにおいて、抗体のその抗原への結合を５０％以上遮断する参照抗体を指す。

【０２２４】

「免疫抱合体」とは、細胞傷害性剤を含むが、これに限定されない１つ以上の異種分子（複数可）に抱合される抗体である。

【０２２５】

本明細書で使用される場合、「イムノアドヘシン」という用語は、異種タンパク質（「アドヘシン」）の結合特異性と、免疫グロブリン定常ドメインのエフェクター機能とを組み合わせた、抗体様分子を指す。構造的には、イムノアドヘシンは、抗体の抗原認識及び結合部位以外である（すなわち、「異種の」）所望の結合特異性を有するアミノ酸配列と、免疫グロブリン定常ドメイン配列との融合物を含む。イムノアドヘシン分子のアドヘシン部分は、典型的に、少なくとも受容体またはリガンドの結合部位を含む連続したアミノ酸配列である。イムノアドヘシン中の免疫グロブリン定常ドメイン配列は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２（ＩｇＧ２Ａ及びＩｇＧ２Ｂを含む）、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４サブタイプ、ＩｇＡ（ＩｇＡ１及びＩｇＡ２を含む）、ＩｇＥ、ＩｇＤ、またはＩｇＭなどの任意の免疫グロブリンから得られてもよい。Ｉｇ融合物は、好ましくは、Ｉｇ分子内の少なくとも１つの可変領域の場所に、本明細書に記載されるポリペプチドまたは抗体のドメインの置換を含む。特に好ましい実施形態では、免疫グロブリン融合物は、ＩｇＧ１分子のヒンジ、ＣＨ２、及びＣＨ３、またはヒンジ、ＣＨ１、ＣＨ２及びＣＨ３領域を含む。免疫グロブリン融合物の作製に関して、米国特許第５，４２８，１３０号も参照されたい。例えば、本明細書における療法に有用な薬物としての有用なイムノアドヘシンとしては、免疫グロブリン配列の定常ドメインに融合される、ＰＤ－Ｌ１もしくはＰＤ－Ｌ２の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）もしくはＰＤ－１結合部分、またはＰＤ－１の細胞外もしくはＰＤ－Ｌ１も

しくはＰＤ－Ｌ２結合部分（それぞれ、ＰＤ－Ｌ１　ＥＣＤ－Ｆｃ、ＰＤ－Ｌ２　ＥＣＤ－Ｆｃ、及びＰＤ－１　ＥＣＤ－Ｆｃなど）を含むポリペプチドが挙げられる。細胞表面受容体のＩｇ　ＦｃとＥＣＤとのイムノアドヘシンの組み合わせは、可溶性受容体と称されることがある。

【０２２６】

「融合タンパク質」及び「融合ポリペプチド」とは、一緒に共有結合した２つの部分を有するポリペプチドを指し、ここで、これらの部分のそれぞれは、異なる特性を有するポリペプチドである。この特性は、インビトロまたはインビボでの活性などの生物学的特性であり得る。この特性はまた、標的分子への結合、反応の触媒作用などの単純な化学的または物理的特性であり得る。これらの２つの部分は、単一のペプチド結合によって直接的に、またはペプチドリンカーを介して連結され得るが、互いのリーディングフレーム内にある。

【０２２７】

本明細書で特定されるポリペプチド配列に関する「アミノ酸配列同一性パーセント（％）」とは、最大の配列同一性パーセントが得られるように、配列をアライメントし、必要に応じてギャップを導入した後に、いずれの保存的置換も配列同一性の一部とは見なさずに、候補配列内のアミノ酸残基が、比較されるポリペプチド内のアミノ酸残基と同一である割合として定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定する目的のための整列は、当業者が備えている技能の範囲内の様々な方法で、例えば、ＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ、またはＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウェアを使用して達成され得る。当業者であれば、比較されている配列の全長にわたって最大のアライメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含め、アライメントを測定するための適切なパラメータを判定することができる。しかしながら、本明細書における目的のために、アミノ酸配列同一性％値は、配列比較コンピュータプログラムＡＬＩＧＮ－２を使用して生成される。ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．がオーソライズしたものであり、ソースコードは、米国著作権局、Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ　Ｄ．Ｃ．，２０５５９にユーザ文書と共に提出され、ここで、米国著作権登録番号ＴＸＵ５１００８７の下に登録されている。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから公的に利用可能である。ＡＬＩＧＮ－２プログラムは、ＵＮＩＸオペレーティングシステム、好ましくはデジタルＵＮＩＸ　Ｖ４．０Ｄで使用する場合はコンパイルすべきである。全ての配列比較パラメータは、ＡＬＩＧＮ－２プログラムにより設定されており、変動しない。

【０２２８】

ＡＬＩＧＮ－２がアミノ酸配列比較に用いられる状況において、所与のアミノ酸配列Ｂへの、それとの、またはそれに対する、所与のアミノ酸配列Ａのアミノ酸配列同一性％（あるいは、所与のアミノ酸配列Ｂへの、それとの、またはそれに対する特定のアミノ酸配列同一性％を有するか、または含む所与のアミノ酸配列Ａと表現され得る）は、以下、

１００×分数Ｘ／Ｙ

のように計算され、式中、Ｘは、配列整列プログラムＡＬＩＧＮ－２によって、そのプログラムのＡとＢとの整列において完全な一致としてスコア化されたアミノ酸残基の数であり、Ｙは、Ｂにおけるアミノ酸残基の総数である。アミノ酸配列Ａの長さがアミノ酸配列Ｂの長さと等しくない場合、ＡのＢへのアミノ酸配列同一性％は、ＢのＡへのアミノ酸配列同一性％とは等しくないことが理解されるだろう。別段具体的に述べられない限り、本明細書で使用される全てのアミノ酸配列同一性％値は、直前の段落に記載されるようにＡＬＩＧＮ－２コンピュータプログラムを使用して得られる。

【０２２９】

本明細書で同義に使用される「ポリヌクレオチド」または「核酸」とは、任意の長さのヌクレオチドのポリマーを指し、ＤＮＡ及びＲＮＡを含む。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、修飾ヌクレオチドもしくは塩基、及び／またはそれ

らの類似体であっても、あるいはＤＮＡもしくはＲＮＡポリメラーゼによってまたは合成反応によってポリマーに組み込まれ得る任意の基質であってもよい。このため、例えば、本明細書で定義されるポリヌクレオチドとしては、非限定的に、一本鎖及び二本鎖ＤＮＡ、一本鎖及び二本鎖領域を含むＤＮＡ、一本鎖及び二本鎖ＲＮＡ、ならびに一本鎖及び二本鎖領域を含むＲＮＡ、一本鎖もしくはより典型的には二本鎖であり得るか、または一本鎖及び二本鎖領域を含むＤＮＡ及びＲＮＡを含む、ハイブリッド分子が挙げられる。加えて、「ポリヌクレオチド」という用語は、本明細書で使用される場合、ＲＮＡもしくはＤＮＡまたはＲＮＡ及びＤＮＡの両方を含む三本鎖領域を指す。かかる領域内の鎖は、同じ分子由来であっても異なる分子由来であってもよい。これらの領域は、分子のうちの１つ以上の全てを含み得るが、より典型的には分子のうちのいくつかの一領域のみを伴う。三重らせん領域の分子のうちの１つはオリゴヌクレオチドであることが多い。「ポリヌクレオチド」という用語は具体的にはｃＤＮＡを包含する。

【０２３０】

ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチド及びそれらの類似体などの修飾されたヌクレオチドを含んでもよい。存在する場合には、ヌクレオチド構造に対する修飾は、ポリマーのアセンブリの前に付与されても、または後に付与されてもよい。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド成分によって遮られ得る。ポリヌクレオチドは、標識との複合などによって、合成後にさらに修飾されてもよい。修飾の他の種類としては、例えば、「キャップ（ｃａｐｓ）」、天然に存在するヌクレオチドのうちの１つ以上の類似体での置換、ヌクレオチド間修飾、例えば、非電荷性結合（例えば、メチルホスホン酸塩、ホスホトリエステル、ホスホアミデート、カルバメートなど）によるもの、及び電荷性結合（例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエートなど）によるもの、懸垂部分、例えばタンパク質（例えば、ヌクレアーゼ、毒素、抗体、シグナルペプチド、ポリ－Ｌ－リシンなど）などを含むもの、挿入剤（例えば、アクリジン、ソラーレンなど）によるもの、キレート剤（例えば、金属、放射活性金属、ホウ素、酸化金属など）を含むもの、アルキル化剤を含むもの、修飾結合（例えば、アルファアノマー核酸など）によるもの、ならびにポリヌクレオチド（複数可）の未修飾形態などが挙げられる。さらに、糖内に通常存在するヒドロキシル基のうちのいずれかは、例えば、ホスホン酸基、リン酸基により代置されるか、標準的な保護基により保護されるか、もしくは活性化されて追加のヌクレオチドへの追加の結合を準備してもよく、または固体もしくは半固体支持体に複合されてもよい。５’及び３’末端ＯＨをリン酸化してもよいし、またはアミンもしくは１～２０個の炭素原子の有機キャッピング基部分で置換してもよい。他のヒドロキシルもまた、標準的な保護基に誘導体化されてもよい。ポリヌクレオチドは、例えば、２’－Ｏ－メチル－、２’－Ｏ－アリル－、２’－フルオロ－、または２’－アジド－リボース、炭素環糖の類似体、α－アノマー糖、エピマー糖、例えば、アラビノース、キシロース、またはリキソース、ピラノース糖、フラノース糖、セドヘプツロース、アクリル酸類似体、及び脱塩基ヌクレオシド類似体、例えば、メチルリボシドを含む、当該技術分野で一般的に知られているリボース糖またはデオキシリボース糖の類似形態も含み得る。１つ以上のホスホジエステル結合は、代替的な連結基によって代置されてもよい。これらの代替的な連結基としては、リン酸がＰ（Ｏ）Ｓ（「チオエート」）、Ｐ（Ｓ）Ｓ（「ジチオエート」）、“（Ｏ）NR_2（「アミデート」）、Ｐ（Ｏ）Ｒ、Ｐ（Ｏ）ＯＲ’、ＣＯ、またはCH_2（「ホルムアセタール」）に置き換えられる実施形態が挙げられるが、これらに限定されず、各ＲまたはＲ’は独立して、Ｈであるか、または置換もしくは非置換アルキル（１－２０Ｃ）（必要に応じてエーテル（－Ｏ－）結合を含有する）、アリール、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはアラルジルである。ポリヌクレオチド内の全ての結合が同一である必要はない。前述の説明は、ＲＮＡ及びＤＮＡを含む本明細書で言及される全てのポリヌクレオチドに適用される。

【０２３１】

本明細書で使用される場合、「オリゴヌクレオチド」とは、一般に、約２５０ヌクレオチド長未満であるが、必ずしもそうではない短い一本鎖ポリヌクレオチドを指す。オリゴ

ヌクレオチドは合成であってもよい。「オリゴヌクレオチド」及び「ポリヌクレオチド」という用語は、相互排他的ではない。ポリヌクレオチドに関する上記の説明は、等しく完全にオリゴヌクレオチドに適用可能である。

【０２３２】

「プライマー」という用語は、一般に遊離３’－ＯＨ基を提供することによって、核酸にハイブリダイズし、相補的核酸の重合を可能にし得る一本鎖ポリヌクレオチドを指す。

【０２３３】

「宿主細胞」、「宿主細胞株」、及び「宿主細胞培養物」という用語は、同義に使用され、外因性核酸が中に導入されている細胞を指し、そのような細胞の子孫を包含する。宿主細胞としては、「形質転換体」及び「形質転換細胞」が含まれ、これらには、初代形質転換細胞及び継代の数に関わらずそれに由来する子孫が含まれる。子孫は、核酸含有量が親細胞と完全に同一ではない場合があるが、突然変異を含んでもよい。最初に形質転換された細胞についてスクリーニングまたは選択されたものと同じ機能または生物活性を有する変異子孫が、本明細書に含まれる。

【０２３４】

本明細書で使用される場合、「ベクター」という用語は、それが結合している別の核酸を伝播することができる核酸分子を指す。この用語は、自己複製核酸構造としてのベクター、及びそれが導入される宿主細胞のゲノム内に組み込まれたベクターを含む。特定のベクターは、それらが作動可能に結合している核酸の発現を誘導し得る。かかるベクターは、本明細書で「発現ベクター」と称される。

【０２３５】

「単離された」核酸分子は、少なくとも１つの混入核酸分子から同定及び分離される核酸分子であり、この核酸分子は、通常、核酸の天然源と関連する。単離核酸分子は、それが天然にみられる形態または状況にあるもの以外のものである。単離された核酸分子は、したがって、天然細胞中に存在する核酸分子とは区別される。しかしながら、単離された核酸分子とは、例えば、核酸分子が天然細胞のものとは異なる染色体位置にある場合、通常は抗体を発現する細胞中に含有される核酸分子を含む。

【０２３６】

ＩＩ．診断方法及びアッセイ

本明細書では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））を含む抗がん療法を用いた処置から利益を得る場合がある、がん（例えば、腎臓癌（例えば、腎細胞癌（ＲＣＣ））、肺癌（例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ））、膀胱癌（例えば、尿路上皮膀胱癌（ＵＢＣ））、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ））））に罹っている個体を同定するための方法及びアッセイが提供される。本明細書では、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））を含む抗がん療法を用いる処置から利益を得る場合がある、がん（例えば、腎臓癌（例えば、腎細胞癌（ＲＣＣ））、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を同定するための方法及びアッセイも提供される。特定の実施形態では、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））療法は、単独療法（例えば、スニチニブ単独療法）であってもよい。

【０２３７】

本明細書に記載される方法及びアッセイは、個体由来の試料中の１つ以上の遺伝子（例えば、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＣＤ３４、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８及び／またはＳ１００Ａ９）の発現レベルが、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））及びＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））を含む抗がん療法の治療有効性を予測するために用いられ得るという知見に基づく。別の態様において、本明細書に記載される方法及びアッセイは、個体由来の試料中の１つ以上の遺伝子（例えば、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及び／またはＣＤ３４）の発現レベルが、血管阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））を含む処置の治療有効性を予測するために用いられ得るという知見に基づく。

【０２３８】

本明細書にさらに提供されるのは、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ）に罹っている個体の治療を選択するためのアッセイ及び方法；がんに罹っている個体が、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））を含む処置に対して応答する可能性があるか否かを同定する方法；がんに罹っている個体が血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））を含む処置に対して応答する可能性があるか否かを決定するための方法；ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む処置に対する、がんに罹っている個体の応答性を予測する方法；血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））を含む、処置に対するがんに罹っている個体の応答性を予測するための方法；ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））を含む処置に対する、がんに罹っている個体の応答をモニタリングする方法；ならびに血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））を含む処置に対する、がんに罹っている個体の応答をモニタリングするための方法である。本明細書に提供される任意の方法はさらに、個体に対して、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、以下のセクションＩＩＩに記載されるもの）を投与することをさらに含んでもよい。

【０２３９】

本明細書では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体）を含む抗がん療法を用いた処置から利益を得る場合がある、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ））、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を同定するための方法であって、個体由来の試料中に表１に示される遺伝子のうちの１つ以上の発現レベルを決定することを包含し、ここで、表１に示される遺伝子のうちの１つ以上の発現レベルの変化が、抗がん療法（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストまたは血管新生阻害剤を含む抗がん療法）を含む処置から利益を得る場合がある個体として個体を同定する、方法が提供される。いくつかの事例では、変化は増大である。他の事例では、変化は減少である。

表１．例示的なバイオマーカー

バイオマーカー
CD8A
EOMES
GZMA
GZMB
PRF1
IFNG
PD-L1
CXCL9
CXCL10
CXCL11
CD27
FOXP3
PD-1
CTLA4
TIGIT
IDO1
PSMB8
PSMB9
TAP1
TAP2
VEGFA
KDR
ESM1
PECAM1
FLT1
ANGPTL4
CD34
IL6
CXCL1
CXCL2
CXCL3
CXCL8
PTGS2
CXCR1
CXCR2
S100A8
S100A9

【０２４０】

本発明はまた、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体の治療を選択することを提供し、これは、この個体由来の試料中の表１に記載の遺伝子のうちの１つ以上の発現レベルを決定することを包含し、ここで表１に示される遺伝子のうちの１つ以上の発現レベルの変化は、個体を、抗がん療法（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えばＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））、または血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤）（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））を含む抗がん療法）を用いた処置から利益を得る場合があるものとして同定する。いくつかの事例では、変化は増大である。他の事例には、変化は減少である。

【０２４１】

別の実施形態では、本発明は、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ）の診断または予後診断を行う方法を提供し、この方法は、個体由来の試料における１つ以上のバイオマーカーの発現レベルを決定すること、及び試料における１つ以上のバイオマーカーの発現レベルを参照レベルと比較し、それにより、がんの診断または予後診断を行うことを包含する。いくつかの実施形態では、参照レベルと比べた試料における１つ以上のバイオマーカーの発現レベルの変化（例えば、増大または減少）により、個体が診断または予後診断される。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは表１に示される。

【０２４２】

さらに別の実施形態では、本発明はまた、抗がん療法（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ））またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））、または血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））を含む抗がん療法）を用いた処置に対して、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている患者が応答する可能性があるか否かを決定する方法を提供し、この方法は、個体由来の試料中の１つ以上のバイオマーカーの発現レベルを決定すること、及びこの試料中の１つ以上のバイオマーカーの発現レベルと参照レベルとを比較し、それによって、その個体がその抗がん療法に応答する可能性がある個体であると特定することを包含する。いくつかの実施形態では、参照レベルと比べた生物学的試料における１つ以上のバイオマーカーの発現レベルの変化（例えば、増加または減少）により、患者は、抗がん療法による治療に応答する可能性が高いと特定される。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは表１に示される。

【０２４３】

他の実施形態において、本発明は、抗がん療法（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アン

タゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えばアテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば抗ＰＤ－１抗体）、または血管新生阻害剤（例えばＶＥＧＦアンタゴニスト（例えばＶＥＧＦＲ阻害剤）（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））を含む抗がん療法）の治療有効性を最適化する方法を提供し、この方法は、患者から得られた生物学的試料中の１つ以上のバイオマーカーの発現レベルを決定すること、及び試料中の１つ以上のバイオマーカーの発現レベルを参照レベルと比較することを包含し、ここでこの参照レベルに対する生物学的試料中の１つ以上のバイオマーカーの発現レベルの変化（例えば、増大または低下）が、この抗がん療法に応答する可能性が高い患者を同定する。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは表１に記載されている。

【０２４４】

別の実施形態において、本明細書では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば抗ＰＤ－１抗体）を含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を同定する方法が提供され、この方法は、この個体由来の試料中で以下の遺伝子：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうち１つ以上（例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、または３７）の発現レベルを決定することを包含し、ここで（ｉ）１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベル；または（ｉｉ）１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満である試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルが、個体をＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある個体として同定する。

【０２４５】

さらに別の実施形態において、本明細書では、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹患している個体に対する治療を選択する方法が提供され、この方法は、この個体由来の試料中で以下の遺伝子：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣ

Ｒ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、または３７）の発現レベルを決定することを包含し、ここで（ｉ）１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベル；または（ｉｉ）１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満である、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルが、個体をＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））を含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある個体として同定する。

【０２４６】

任意の先行する方法において、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）の発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルを決定することを包含する。

【０２４７】

例えば、任意の先行する方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１個以上（例えば、１、２、３、４、または５個）の発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうちの少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、または５個全ての発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうちの２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルを決定することを包含する。

【０２４８】

表２：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち２つの遺伝子

の組み合わせ

CD8A及びEOMES
CD8A及びPRF1
CD8A及びIFNG
CD8A及びPD-L1
EOMES及びPRF1
EOMES及びIFNG
EOMES及びPD-L1
PRF1及びIFNG
PRF1及びPD-L1
IFNG及びPD-L1

【０２４９】

表３：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つの遺伝子の組み合わせ

CD8A、EOMES、及びPRF1
CD8A、EOMES、及びIFNG
CD8A、EOMES、及びPD-L1
CD8A、PRF1、及びIFNG
CD8A、PRF1、及びPD-L1
CD8A、IFNG、及びPD-L1
EOMES、PRF1、及びIFNG
EOMES、PRF1、及びPD-L1
EOMES、IFNG、及びPD-L1
PRF1、IFNG、及びPD-L1

【０２５０】

表４：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つの遺伝子の組み合わせ

CD8A、EOMES、PRF1、及びIFNG
CD8A、EOMES、PRF1、及びPD-L1
CD8A、EOMES、IFNG、及びPD-L1
CD8A、PRF1、IFNG、及びPD-L1
EOMES、PRF1、IFNG、及びPD-L1

【０２５１】

いくつかの実施形態では、任意の先行する方法は、ＰＤ－Ｌ１及び１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルを決定することを包含し得、ここで１つ以上の追加の遺伝子は、ＰＤ－Ｌ１以外である。例えば、いくつかの実施形態において、この方法は、ＰＤ－Ｌ１及び以下からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６）の発現レベルを決定することを包含し得る：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８

、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＣＤ３４、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９。いくつかの実施形態では、この方法は、ＰＤ－Ｌ１、ならびにＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、または１９）の追加の遺伝子の発現レベルを決定することを包含する。他の実施形態において、この方法は、ＰＤ－Ｌ１、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルを決定することを包含する。他の実施形態において、この方法は、ＰＤ－Ｌ１ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０）の発現レベルを決定することを包含する。

【０２５２】

任意の先行する方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルを決定することを包含する。例えば、いくつかの実施形態において、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、または６）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち２つ（例えば、表５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち３つ（例えば、表６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち４つ（例えば、表７に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち５つ（例えば、表８に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態において、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルを決定することを包含する。

【０２５３】

表５：ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち２つの遺伝子の組み合わせ

VEGFA及びKDR
VEGFA及びESM1
VEGFA及びPECAM1
VEGFA及びANGPTL4
VEGFA及びCD34
KDR及びESM1
KDR及びPECAM1
KDR及びANGPTL4
KDR及びCD34
ESM1及びPECAM1
ESM1及びANGPTL4
ESM1及びCD34
PECAM1及びANGPTL4
PECAM1及びCD34
ANGPTL4及びCD34

表６：ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち３つの遺伝子の組み合わせ

VEGFA、KDR、及びESM1
VEGFA、KDR、及びPECAM1
VEGFA、KDR、及びANGPTL4
VEGFA、KDR、及びCD34
VEGFA、ESM1、及びPECAM1
VEGFA、ESM1、及びANGPTL4
VEGFA、ESM1、及びCD34
VEGFA、PECAM1、及びANGPTL4
VEGFA、PECAM1、及びCD34
VEGFA、ANGPTL4、及びCD34
KDR、ESM1、及びPECAM1
KDR、ESM1、及びANGPTL4
KDR、ESM1、及びCD34
KDR、PECAM1、及びANGPTL4
KDR、PECAM1、及びCD34
KDR、ANGPTL4、及びCD34
ESM1、PECAM1、及びANGPTL4
ESM1、PECAM1、及びCD34
ESM1、ANGPTL4、及びCD34
PECAM1、ANGPTL4、及びCD34

表７：ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち４つの遺伝子の組み合わせ

VEGFA、KDR、ESM1、及びPECAM1
VEGFA、KDR、ESM1、及びANGPTL4
VEGFA、KDR、ESM1、及びCD34
VEGFA、KDR、PECAM1、及びANGPTL4
VEGFA、KDR、PECAM1、及びCD34
VEGFA、KDR、ANGPTL4、及びCD34
VEGFA、ESM1、PECAM1、及びANGPTL4
VEGFA、ESM1、PECAM1、及びCD34
VEGFA、ESM1、ANGPTL4、及びCD34
VEGFA、PECAM1、ANGPTL4、及びCD34
KDR、ESM1、PECAM1、及びANGPTL4
KDR、ESM1、PECAM1、及びCD34
KDR、ESM1、ANGPTL4、及びCD34
KDR、PECAM1、ANGPTL4、及びCD34
ESM1、PECAM1、ANGPTL4、及びCD34

表８：ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち５つの遺伝子の組み合わせ

VEGFA、KDR、ESM1、PECAM1、及びANGPTL4
VEGFA、KDR、ESM1、PECAM1、及びCD34
VEGFA、KDR、ESM1、ANGPTL4、及びCD34
VEGFA、KDR、PECAM1、ANGPTL4、及びCD34
VEGFA、ESM1、PECAM1、ANGPTL4、及びCD34
KDR、ESM1、PECAM1、ANGPTL4、及びCD34

【０２５４】

任意の先行する方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０）の発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの２つ（例えば、表９に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち３つ（例えば、表１０に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの４つ（例えば、表１１に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの５つ（例えば、表１２に示される例示的な

組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの６つ（例えば、表１３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの７つ（例えば、表１４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの８つ（例えば、表１５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの９つ（例えば、表１６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルを決定することを包含する。

【０２５５】

表９：ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち２つの遺伝子の組み合わせ

IL6及びCXCL1
IL6及びCXCL2
IL6及びCXCL3
IL6及びCXCL8
IL6及びPTGS2
IL6及びCXCR1
IL6及びCXCR2
IL6及びS100A8
IL6及びS100A9
CXCL1及びCXCL2
CXCL1及びCXCL3
CXCL1及びCXCL8
CXCL1及びPTGS2
CXCL1及びCXCR1
CXCL1及びCXCR2
CXCL1及びS100A8
CXCL1及びS100A9
CXCL2及びCXCL3
CXCL2及びCXCL8
CXCL2及びPTGS2
CXCL2及びCXCR1
CXCL2及びCXCR2
CXCL2及びS100A8
CXCL2及びS100A9
CXCL3及びCXCL8
CXCL3及びPTGS2
CXCL3及びCXCR1
CXCL3及びCXCR2
CXCL3及びS100A8
CXCL3及びS100A9
CXCL8及びPTGS2
CXCL8及びCXCR1
CXCL8及びCXCR2
CXCL8及びS100A8
CXCL8及びS100A9
PTGS2及びCXCR1
PTGS2及びCXCR2
PTGS2及びS100A8
PTGS2及びS100A9
CXCR1及びCXCR2
CXCR1及びS100A8

CXCR1及びS100A9
CXCR2及びS100A8
CXCR2及びS100A9
S100A8及びS100A9

表１０：ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち３つの遺伝子の組み合わせ

IL6、CXCL1、及びCXCL2
IL6、CXCL1、及びCXCL3
IL6、CXCL1、及びCXCL8
IL6、CXCL1、及びPTGS2
IL6、CXCL1、及びCXCR1
IL6、CXCL1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、及びS100A8
IL6、CXCL1、及びS100A9
IL6、CXCL2、及びCXCL3
IL6、CXCL2、及びCXCL8
IL6、CXCL2、及びPTGS2
IL6、CXCL2、及びCXCR1
IL6、CXCL2、及びCXCR2
IL6、CXCL2、及びS100A8
IL6、CXCL2、及びS100A9
IL6、CXCL3、及びCXCL8
IL6、CXCL3、及びPTGS2
IL6、CXCL3、及びCXCR1
IL6、CXCL3、及びCXCR2
IL6、CXCL3、及びS100A8
IL6、CXCL3、及びS100A9
IL6、CXCL8、及びPTGS2
IL6、CXCL8、及びCXCR1
IL6、CXCL8、及びCXCR2
IL6、CXCL8、及びS100A8
IL6、CXCL8、及びS100A9
IL6、PTGS2、及びCXCR1
IL6、PTGS2、及びCXCR2
IL6、PTGS2、及びS100A8
IL6、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCR2、及びS100A9
IL6、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、及びCXCL3
CXCL1、CXCL2、及びCXCL8
CXCL1、CXCL2、及びPTGS2
CXCL1、CXCL2、及びCXCR1
CXCL1、CXCL2、及びCXCR2

CXCL1、CXCL2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、及びCXCL8
CXCL1、CXCL3、及びPTGS2
CXCL1、CXCL3、及びCXCR1
CXCL1、CXCL3、及びCXCR2
CXCL1、CXCL3、及びS100A8
CXCL1、CXCL3、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、及びPTGS2
CXCL1、CXCL8、及びCXCR1
CXCL1、CXCL8、及びCXCR2
CXCL1、CXCL8、及びS100A8
CXCL1、CXCL8、及びS100A9
CXCL1、PTGS2、及びCXCR1
CXCL1、PTGS2、及びCXCR2
CXCL1、PTGS2、及びS100A8
CXCL1、PTGS2、及びS100A9
CXCL1、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、CXCR1、及びS100A8
CXCL1、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、及びCXCL8
CXCL2、CXCL3、及びPTGS2
CXCL2、CXCL3、及びCXCR1
CXCL2、CXCL3、及びCXCR2
CXCL2、CXCL3、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、及びPTGS2
CXCL2、CXCL8、及びCXCR1
CXCL2、CXCL8、及びCXCR2
CXCL2、CXCL8、及びS100A8
CXCL2、CXCL8、及びS100A9
CXCL2、PTGS2、及びCXCR1
CXCL2、PTGS2、及びCXCR2
CXCL2、PTGS2、及びS100A8
CXCL2、PTGS2、及びS100A9
CXCL2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL2、CXCR1、及びS100A8
CXCL2、CXCR1、及びS100A9
CXCL2、CXCR2、及びS100A8

CXCL2、CXCR2、及びS100A9
CXCL2、S100A8、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、及びPTGS2
CXCL3、CXCL8、及びCXCR1
CXCL3、CXCL8、及びCXCR2
CXCL3、CXCL8、及びS100A8
CXCL3、CXCL8、及びS100A9
CXCL3、PTGS2、及びCXCR1
CXCL3、PTGS2、及びCXCR2
CXCL3、PTGS2、及びS100A8
CXCL3、PTGS2、及びS100A9
CXCL3、CXCR1、及びCXCR2
CXCL3、CXCR1、及びS100A8
CXCL3、CXCR1、及びS100A9
CXCL3、CXCR2、及びS100A8
CXCL3、CXCR2、及びS100A9
CXCL3、S100A8、及びS100A9
CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
CXCL8、PTGS2、及びCXCR2
CXCL8、PTGS2、及びS100A8
CXCL8、PTGS2、及びS100A9
CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
CXCL8、CXCR1、及びS100A8
CXCL8、CXCR1、及びS100A9
CXCL8、CXCR2、及びS100A8
CXCL8、CXCR2、及びS100A9
CXCL8、S100A8、及びS100A9
PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
PTGS2、CXCR1、及びS100A8
PTGS2、CXCR1、及びS100A9
PTGS2、CXCR2、及びS100A8
PTGS2、CXCR2、及びS100A9
PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCR2、S100A8、及びS100A9

表１１：ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち４つの遺伝子の組み合わせ

IL6、CXCL1、CXCL2、及びCXCL3
IL6、CXCL1、CXCL2、及びCXCL8
IL6、CXCL1、CXCL2、及びPTGS2
IL6、CXCL1、CXCL2、及びCXCR1
IL6、CXCL1、CXCL2、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、及びCXCL8
IL6、CXCL1、CXCL3、及びPTGS2
IL6、CXCL1、CXCL3、及びCXCR1
IL6、CXCL1、CXCL3、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL3、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、及びPTGS2
IL6、CXCL1、CXCL8、及びCXCR1
IL6、CXCL1、CXCL8、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL8、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL8、及びS100A9
IL6、CXCL1、PTGS2、及びCXCR1
IL6、CXCL1、PTGS2、及びCXCR2
IL6、CXCL1、PTGS2、及びS100A8
IL6、CXCL1、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、及びCXCL8
IL6、CXCL2、CXCL3、及びPTGS2
IL6、CXCL2、CXCL3、及びCXCR1
IL6、CXCL2、CXCL3、及びCXCR2
IL6、CXCL2、CXCL3、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL3、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL8、及びPTGS2
IL6、CXCL2、CXCL8、及びCXCR1
IL6、CXCL2、CXCL8、及びCXCR2
IL6、CXCL2、CXCL8、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL8、及びS100A9
IL6、CXCL2、PTGS2、及びCXCR1
IL6、CXCL2、PTGS2、及びCXCR2
IL6、CXCL2、PTGS2、及びS100A8

IL6、CXCL2、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、及びPTGS2
IL6、CXCL3、CXCL8、及びCXCR1
IL6、CXCL3、CXCL8、及びCXCR2
IL6、CXCL3、CXCL8、及びS100A8
IL6、CXCL3、CXCL8、及びS100A9
IL6、CXCL3、PTGS2、及びCXCR1
IL6、CXCL3、PTGS2、及びCXCR2
IL6、CXCL3、PTGS2、及びS100A8
IL6、CXCL3、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL3、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL3、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL3、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL3、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
IL6、CXCL8、PTGS2、及びCXCR2
IL6、CXCL8、PTGS2、及びS100A8
IL6、CXCL8、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL8、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL8、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL8、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL8、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL8、S100A8、及びS100A9
IL6、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
IL6、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCR2、S100A8、及びS100A9

CXCL1、CXCL2、CXCL3、及びCXCL8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、及びPTGS2
CXCL1、CXCL2、CXCL3、及びCXCR1
CXCL1、CXCL2、CXCL3、及びCXCR2
CXCL1、CXCL2、CXCL3、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、及びPTGS2
CXCL1、CXCL2、CXCL8、及びCXCR1
CXCL1、CXCL2、CXCL8、及びCXCR2
CXCL1、CXCL2、CXCL8、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、PTGS2、及びCXCR1
CXCL1、CXCL2、PTGS2、及びCXCR2
CXCL1、CXCL2、PTGS2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、PTGS2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、CXCL2、CXCR1、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、及びPTGS2
CXCL1、CXCL3、CXCL8、及びCXCR1
CXCL1、CXCL3、CXCL8、及びCXCR2
CXCL1、CXCL3、CXCL8、及びS100A8
CXCL1、CXCL3、CXCL8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、PTGS2、及びCXCR1
CXCL1、CXCL3、PTGS2、及びCXCR2
CXCL1、CXCL3、PTGS2、及びS100A8
CXCL1、CXCL3、PTGS2、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、CXCL3、CXCR1、及びS100A8
CXCL1、CXCL3、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL3、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
CXCL1、CXCL8、PTGS2、及びCXCR2
CXCL1、CXCL8、PTGS2、及びS100A8
CXCL1、CXCL8、PTGS2、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、CXCL8、CXCR1、及びS100A8

CXCL1、CXCL8、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL8、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、S100A8、及びS100A9
CXCL1、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
CXCL1、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びPTGS2
CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びCXCR1
CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びCXCR2
CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びCXCR1
CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びCXCR2
CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCR1、及びCXCR2
CXCL2、CXCL3、CXCR1、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、CXCR1、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCR2、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、CXCR2、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びCXCR2
CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びS100A8
CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
CXCL2、CXCL8、CXCR1、及びS100A8
CXCL2、CXCL8、CXCR1、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、CXCR2、及びS100A8
CXCL2、CXCL8、CXCR2、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、S100A8、及びS100A9
CXCL2、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL2、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
CXCL2、PTGS2、CXCR1、及びS100A9

CXCL2、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
CXCL2、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
CXCL2、PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR2
CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A8
CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A8
CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A8
CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、S100A8、及びS100A9
CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
CXCL3、PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL3、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL3、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9
PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9

表１２：ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸ

ＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち５つの遺伝子の組み合わせ

IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、及びCXCL8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、及びPTGS2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、及びCXCR1
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、及びPTGS2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、及びCXCR1
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、PTGS2、及びCXCR1
IL6、CXCL1、CXCL2、PTGS2、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、PTGS2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、及びPTGS2
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、及びCXCR1
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、PTGS2、及びCXCR1
IL6、CXCL1、CXCL3、PTGS2、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL3、PTGS2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
IL6、CXCL1、CXCL8、PTGS2、及びCXCR2

IL6、CXCL1、CXCL8、PTGS2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL8、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL8、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL8、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL8、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びPTGS2
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びCXCR1
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びCXCR2
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びCXCR1
IL6、CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びCXCR2
IL6、CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
IL6、CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びCXCR2
IL6、CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL2、CXCL8、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL8、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL8、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL8、CXCR2、及びS100A9

IL6、CXCL2、CXCL8、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL2、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL2、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL2、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL2、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL2、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
IL6、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR2
IL6、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A8
IL6、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL3、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8

IL6、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びPTGS2
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びCXCR1
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びCXCR2
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びCXCR1
CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びCXCR2
CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR1、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びCXCR2
CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR1、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR2
CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A8

CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A8
CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR2
CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCL8、S100A8、及びS100A9

CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL2、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL2、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL2、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL2、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL3、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL3、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL3、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9

CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9

表１３：ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち６つの遺伝子の組み合わせ

IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びPTGS2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びCXCR1
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びCXCR1
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCR1、S100A8、及びS100A9

IL6、CXCL1、CXCL2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR2
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A8

IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL2、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL2、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及び100A8
IL6、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL3、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9

IL6、CXCL3、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR2
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9

CXCL1、CXCL2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9

CXCL2、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9

表１４：ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち７つの遺伝子の組み合わせ

IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR1
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9

IL6、CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8

IL6、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9

CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9

表１５：ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち８つの遺伝子の組み合わせ

IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びCXCR2
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9

IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9

表１６：ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち９つの遺伝子の組み合わせ

IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A8
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL3、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL2、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL1、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
IL6、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9
CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL8、PTGS2、CXCR1、CXCR2、S100A8、及びS100A9

【０２５６】

任意の先行する方法において、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）、及びＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルを決定することを包含し得る。例えば、いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全て、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち少なくとも１

、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、または１０全ての発現レベルを決定することを包含する。

【０２５７】

例えば、任意の先行する方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうち１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）、及びＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０）の発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、または５つ全て、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、表２～４に示される組み合わせのいずれか１つ、及び表９～１６に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルを決定することを包含する。例えば、いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの２つ（例えば、表９に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの３つ（例えば、表１０に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの４つ（例えば、表１１に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの５つ（例えば、表１２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの６つ（例えば、表１３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの７つ（例えば、表１４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの８つ（例えば、表１５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２

、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの９つ（例えば、表１６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルを決定することを包含する。

【０２５８】

他の実施形態では、任意の先行する方法において、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４の１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルを決定することを包含し得る。例えば、いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０の全て、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４の少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、または７つ全ての発現レベルを決定することを包含する。

【０２５９】

例えば、任意の先行する方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうち１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）、及びＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、または６）の発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態において、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、または５つ全て、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、または６つ全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、表２～４に示される組み合わせのいずれか１つ、及び表５～８に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルを決定することを包含する。例えば、いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの２つ（例えば、表５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの３つ（例えば、表６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの４つ（例えば、表７に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ

８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの５つ（例えば、表８に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルを決定することを包含する。

【０２６０】

さらなる実施形態において、任意の先行する方法では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）、及びＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルを決定することを包含し得る。例えば、いくつかの実施形態において、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、または１０の全て、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、または７つ全ての発現レベルを決定することを包含する。

【０２６１】

例えば、任意の先行する方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうち１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）、及びＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、または６）の発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態において、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、または１０の全て、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、または６つ全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、表９～１６に示される組み合わせのいずれか１つ、及び表５～８に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルを決定することを包含する。例えば、いくつかの実施形態において、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち２つ（例えば、表９に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４のうち２つ（例えば、表５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態において、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち３つ（例えば、表１０に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４のうち３つ（例えば、表６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態において、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち４つ（例えば、表１１に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４のうち４つ（例えば、表７に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態にお

いて、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち５つ（例えば、表１２に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４のうち５つ（例えば、表８に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの６つ（例えば、表１３に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの７つ（例えば、表１４に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの８つ（例えば、表１５に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの９つ（例えば、表１６に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、Ｓ１００Ａ９、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４の発現レベルを決定することを包含する。

【０２６２】

任意の先行する方法のうちのいくつかの実施形態では、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、この方法はさらに個体に有効量の抗がん療法を施すことを包含する。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの事例では、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、試料中の表２～４に示される例示的な組み合わせのうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上である。

【０２６３】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、試料中の表９～１６に示される例示的な組み合わせのうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照発現レベル以上である。

【０２６４】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、この方法はさらに個体に有効量の抗がん療法を施すことを包含する。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、または１０全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、その１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上で、腫瘍中の骨髄炎症の存在を同定する。

【０２６５】

例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち少な

くとも２、少なくとも３、少なくとも４、または５つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、表２～４に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、かつ表９～１６に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの２つ（例えば、表９に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの３つ（例えば、表１０に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの４つ（例えば、表１１に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの５つ（例えば、表１２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの６つ（例えば、表１３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの７つ（例えば、表１４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの８つ（例えば、表１５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル

以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの９つ（例えば、表１６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態では、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、その１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上で、腫瘍中の骨髄炎症の存在を同定する。いくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）の発現レベルは、その１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上で、及びＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、その１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上で、この個体がＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ）単独療法に有益（例えば、抵抗性）である可能性が低いということを示す。

【０２６６】

任意の先行する方法の他の実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であり、この方法はさらに個体に有効量のＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（例えば、アテゾリズマブ）または抗ＰＤ－１抗体）単独療法を施すことを包含する。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、または１０全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満である。

【０２６７】

例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、または５つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満である。いくつかの実施形態では、表２～４に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、かつ表９～１６に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満である。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの２つ（例えば、表９に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの３つ（例えば、表１０に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの４つ（例えば、表１１に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの５つ（例えば、表１２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの６つ（例えば、表１３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの７つ（例えば、表１４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥ

Ｓ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの８つ（例えば、表１５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの９つ（例えば、表１６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であり、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照発現レベル未満である。

【０２６８】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態において、試料中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であり、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１またはＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、または１９）の追加の遺伝子の発現レベルは、１つ以上の追加の遺伝子の参照発現レベル以上である。

【０２６９】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であり、この方法は、個体に有効量の抗がん療法を施すことをさらに包含する。例えば、いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、試料中の表５～８に示される例示的な組み合わせのうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満である。いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。例えば、いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満である。

【０２７０】

他の実施形態では、任意の先行する方法において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であり、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち

の１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であり、この方法はさらに個体に有効量の抗がん療法を施すことを包含する。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であり、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４の少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。

【０２７１】

例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であり、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、または６）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、または５つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であり、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、または６つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、表２～４に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であり、かつ表５～８に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であり、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの２つ（例えば、表５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であり、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの３つ（例えば、表６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であり、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの４つ（例えば、表７に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であり、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの５つ（例えば、表８に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であり、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現

レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満である。

【０２７２】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、または６）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であり、この方法は、個体に有効量の抗がん療法を施すことをさらに包含する。いくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である。例えば、いくつかの実施形態では、試料中の表９～１６に示される例示的な組み合わせのうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満である。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照レベル未満である。

【０２７３】

任意の先行する方法の他の実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であり、この方法は、有効量の血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））を個体に投与することをさらに包含する。いくつかの実施形態において、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上である。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、または６）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上である。いくつかの実施形態では、試料中の表５～８に示される例示的な組み合わせのうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル以上である。

【０２７４】

任意の先行する方法の特定の実施形態において、参照レベルとは、参照集団、例えば、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体の集団における１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、または３７）の遺伝子（例えば、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ

２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９）の発現レベルである。特定の実施形態では、がんは、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ、例えば、ｍＲＣＣ）である。特定の実施形態では、参照レベルは、参照集団、例えば、がんに罹っている個体の集団における１つ以上の遺伝子の中央発現レベルである。他の実施形態において、参照レベルとは、参照集団における発現レベルの上位４０％、上位３０％、上位２０％、上位１０％、上位５％、または上位１％であってもよい。特定の実施形態では、参照レベルは、１つ以上の遺伝子について事前に割り当てられた発現レベルである。いくつかの実施形態では、参照レベルは、前の時点で患者から得られた生物学的試料における１つ以上の遺伝子の発現レベルであり、前の時点とは、抗がん療法の投与の後である。任意の先行する方法のうちのいくつかの実施形態では、参照レベルとは、抗がん療法の投与前（例えば、数分、数時間、数日、数週（例えば、１、２、３、４、５、６、または７週）、数カ月、または数年前）に得られた患者由来の生物学的試料中の１つ以上の遺伝子（例えば、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９の発現レベルである。他の実施形態において、参照レベルは、その後の時点（例えば、抗がん療法の投与の数分後、数時間後、数日後、数週間後、数ヶ月後、もしくは数年後）で患者から得られる生物学的試料中の１つ以上の遺伝子の発現レベルである。

【０２７５】

上記のバイオマーカーのうちのいずれかの存在及び／または発現レベルは、ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、タンパク質、タンパク質断片、及び／または遺伝子コピー数を含むがこれらに限定されない、当該技術分野で公知の任意の好適な基準に基づいて、定性的及び／または定量的に評価され得る。免疫組織化学（「ＩＨＣ」）、ウエスタンブロット分析、免疫沈降、分子結合アッセイ、ＥＬＩＳＡ、ＥＬＩＦＡ、蛍光活性化細胞選別（「ＦＡＣＳ」）、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ、プロテオミクス、定量的血液系アッセイ（例えば、血清ＥＬＩＳＡ）、生化学的酵素活性アッセイ、インサイチュハイブリダイゼーション、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、サザン分析、ノーザン分析、全ゲノム配列決定、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、例としては、定量的リアルタイムＰＣＲ（ｑＲＴ－ＰＣＲ）及び他の増幅型検出方法、例えば、分岐状ＤＮＡ、ＳＩＳＢＡ、及びＴＭＡなど、ＲＮＡ－Ｓｅｑ、マイクロアレイ分析、遺伝子発現プロファイリング、全ゲノム配列決定（ＷＧＳ）、及び／または遺伝子発現の逐次分析（「ＳＡＧＥ」）、ならびにタンパク質、遺伝子、及び／または組織アレイ分析によって実行され得る多種多様なアッセイのうちのいずれか１つを含むが、これらに限定されない、そのようなバイオマーカーを測定するための方法論は、当該技術分野において公知であり、当業者によって理解されている。遺伝子及び遺伝子産物の状態を評価するための典型的なプロトコルは、例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．（Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ Ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，１９９５），Ｕｎｉｔｓ ２（ノーザンブロッティング）、４（サザンブロッティング）、１５（イムノブロッティング）、及び１８（ＰＣＲ分析）において見出される。Ｒｕｌｅｓ Ｂａｓｅｄ ＭｅｄｉｃｉｎｅまたはＭｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（「ＭＳＤ」）から入手可能なものなどの多重化イムノアッセイもまた、使用されてもよい。

【０２７６】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態において、バイオマーカーの発現レベルは、核酸発現レベル（例えば、ＤＮＡ発現レベルまたはＲＮＡ発現レベル（例えば、ｍＲＮＡ発現レベル）であり得る。核酸発現レベルを決定する任意の好適な方法が使用され得る。いくつかの実施形態において、核酸発現レベルは、ＲＮＡ－ｓｅｑ、ＲＴ－ｑＰＣＲ、ｑＰＣＲ、マルチプレックスｑＰＣＲまたはＲＴ－ｑＰＣＲ、マイクロアレイ分析、ＳＡＧ

Ｅ、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ技術、ＩＳＨ、またはそれらの組み合わせを使用して決定される。

【０２７７】

細胞におけるｍＲＮＡの評価のための方法は周知であり、これらには、例えば、遺伝子発現の逐次分析（ＳＡＧＥ）、全ゲノム解析（ＷＧＳ）、相補的ＤＮＡプローブを使用するハイブリダイゼーションアッセイ（１つ以上の遺伝子に特異的な標識されたリボプローブを使用するインサイチュハイブリダイゼーション、ノーザンブロット、及び関連する技術など）、及び様々な核酸増幅アッセイ（遺伝子のうちの１つ以上に特異的な相補的プライマーを使用するＲＴ－ＰＣＲ（例えば、ｑＲＴ－ＰＣＲ）、及び例えば、分岐ＤＮＡ、ＳＩＳＢＡ、ＴＭＡなどといった他の増幅型検出方法など）が挙げられる。加えて、このような方法は、（例えば、アクチンファミリーメンバーなどの「ハウスキーピング」遺伝子の比較対照ｍＲＮＡ配列のレベルを同時に調査することによって）生物学的試料における標的ｍＲＮＡのレベルを決定することを可能にする１つ以上のステップを含み得る。必要に応じて、増幅された標的ｃＤＮＡの配列が、判定され得る。任意選択の方法は、マイクロアレイ技術によって組織または細胞試料中の標的ｍＲＮＡなどのｍＲＮＡを検査または検出するプロトコルを含む。核酸マイクロアレイを使用して、試験組織試料由来の試験ｍＲＮＡ試料及び対照組織試料由来の対照ｍＲＮＡ試料は、逆転写され、標識されて、ｃＤＮＡプローブを生成する。プローブは、その後、固相担体上に固定された核酸のアレイにハイブリダイズされる。アレイは、アレイの各メンバーの配列及び位置が既知であるように構成される。例えば、その発現がＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む処置の臨床的利益の増加または低下と相関する様々な遺伝子の選択が、固体支持体上にアレイされ得る。標識されたプローブの特定のアレイメンバーとのハイブリダイゼーションは、プローブが導出された試料がその遺伝子を発現することを示す。

【０２７８】

任意の先行する方法のうちの他の実施形態では、バイオマーカーの発現レベルはタンパク質発現レベルであってもよい。特定の実施形態では、本方法は、試料を、バイオマーカーの結合を許容する条件下で、本明細書に記載のバイオマーカーに特異的に結合する抗体と接触させること、及び複合体が抗体とバイオマーカーとの間で形成されるか否かを検出することを包含する。このような方法は、インビトロ法であっても、またはインビボ法であってもよい。いくつかの事例では、抗体は、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））、例えば、個体の選択のためのバイオマーカーを用いる治療に適格な患者を選択するために使用する。他の事例では、抗体を使用して、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））、例えば、個体の選択のためのバイオマーカーでの治療に適格な患者を選択する。タンパク質発現レベルを測定する、当該技術分野で公知であるか、または本明細書に記載される任意の方法を使用してもよい。例えば、いくつかの実施形態では、バイオマーカーのタンパク質発現レベルは、フローサイトメトリー（例えば、蛍光活性化細胞選別（ＦＡＣＳ（商標））、ウエスタンブロット、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）、免疫沈降、免疫組織化学（ＩＨＣ）、免疫蛍光、放射免疫測定、ドットブロッティング、免疫検出方法、ＨＰＬＣ、表面プラズモン共鳴、光学分光、質量分析法、及びＨＰＬＣからなる群から選択される方法を使用して決定される。いくつかの実施形態では、バイオマーカーのタンパク質発現レベルは、腫瘍浸潤性免疫細胞中で決定される。いくつかの実施形態では、バイオマーカーのタンパク質発現レベルは、腫瘍細胞において決定される。いくつかの実施形態では、バイオマーカーのタンパク質発現レベルは、腫瘍浸潤性免疫細胞中及び／または腫瘍細胞中で決定される。いくつかの実施

形態では、バイオマーカーのタンパク質発現レベルは、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）中で決定される。

【０２７９】

特定の実施形態において、試料中のバイオマーカータンパク質の存在及び／または発現レベル／量は、ＩＨＣ及び染色プロトコルを使用して試験される。組織切片のＩＨＣ染色は、試料中のタンパク質の存在を判定または検出する信頼できる方法であることが示されてきた。これらの方法、アッセイ、及び／またはキットのいずれかのいくつかの実施形態において、バイオマーカーは、以下の遺伝子のタンパク質発現産物のうちの１つ以上である：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＣＤ３４、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及び／またはＳ１００Ａ９。一実施形態において、バイオマーカーの発現レベルは：（ａ）抗体によって試料（患者から得られる腫瘍試料など）のＩＨＣ分析を実行することと；（ｂ）試料中のバイオマーカーの発現レベルを決定することと、を包含する方法を使用して決定される。いくつかの実施形態では、ＩＨＣ染色強度は、参照と比べて決定される。いくつかの実施形態では、参照は、参照値である。いくつかの実施形態では、参照は、参照試料（例えば、対照細胞株染色試料、非がん患者由来の組織試料、または目的のバイオマーカーについて陰性であることが決定される腫瘍試料）である。

【０２８０】

ＩＨＣは、形態的染色及び／またはインサイチュハイブリダイゼーション（例えば、ＩＳＨ）などの追加の技術と組み合わせて行われてもよい。ＩＨＣの２つの一般的な方法、直接解析及び間接解析が利用可能である。第１のアッセイにより、標的抗原への抗体の結合が直接判定される。この直接アッセイは、さらなる抗体の相互作用なしで視覚化され得る蛍光タグまたは酵素標識一次抗体などの標識された試薬を使用する。典型的な間接アッセイでは、非複合型一次抗体は抗原に結合し、その後、標識された二次抗体は一次抗体に結合する。二次抗体が酵素標識に複合される場合、発色性または蛍光発生基質が、抗原の視覚化を提供するために添加される。いくつかの二次抗体が一次抗体上の異なるエピトープと反応し得るため、シグナル増幅が発生する。

【０２８１】

ＩＨＣに使用される一次及び／または二次抗体は、典型的には、検出可能な部分で標識されることになる。多数の標識が利用可能であり、これらは一般に、以下のカテゴリーに分類され得る：（ａ）放射性同位体、例えば、^{35}Ｓ、^{14}Ｃ、^{125}Ｉ、^{3}Ｈ、及び^{131}Ｉ；（ｂ）コロイド金粒子；（ｃ）希土類キレート（ユウロピウムキレート）、Ｔｅｘａｓ　Ｒｅｄ、ローダミン、フルオレセイン、ダンシル、リサミン、ウンベリフェロン、フェコクリテリン（ｐｈｙｃｏｃｒｙｔｈｅｒｉｎ）、フィコシアニン、または市販のフルオロフォア、例えば、ＳＰＥＣＴＲＵＭ　ＯＲＡＮＧＥ７及びＳＰＥＣＴＲＵＭ　ＧＲＥＥＮ７、及び／または上記のうちのいずれか１つ以上の誘導体を含むが、これらに限定されない蛍光標識；（ｄ）様々な酵素－基質標識が利用可能であり、米国特許第４，２７５，１４９号には、これらのうちのいくつかの概説が示される。酵素標識の例としては、ルシフェラーゼ（例えば、ホタルルシフェラーゼ及び細菌ルシフェラーゼが挙げられる；例えば、米国特許第４，７３７，４５６号を参照されたい）、ルシフェリン、２，３－ジヒドロフタラジンジオン類、リンゴ酸デヒドロゲナーゼ、ウレアーゼ、ペルオキシダーゼ、例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰＯ）、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼ、グルコアミラーゼ、リゾチーム、サッカリドオキシダーゼ（例えば、グルコースオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼ、及びグルコース－６－ホスフェートデヒドロゲナーゼ）、複素環オキシダーゼ（ウリカーゼ及びキサンチンオキシダーゼなど）、ラクトペルオキシダーゼ、ミクロペルオキシダーゼなどが挙げられる。

【０２８２】

酵素－基質の組み合わせの例としては、例えば基質として水素ペルオキシダーゼを有する西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰＯ）、発色基質としてパラ－ニトロフェニルリン酸塩を有するアルカリホスファターゼ（ＡＰ）、及び発色基質（例えば、ｐ－ニトロフェニル－β－Ｄ－ガラクトシダーゼ）または蛍光発生基質（例えば、４－メチルアンベリフェリル－β－Ｄ－ガラクトシダーゼ）を有するβ－Ｄ－ガラクトシダーゼ（β－Ｄ－Ｇａｌ）が挙げられる。これらの遺伝子的概説に関して、例えば、米国特許第４，２７５，１４９号及び同第４，３１８，９８０号を参照されたい。

【０２８３】

標本は、例えば、手で調製してもよいし、または自動染色機器（例えば、Ｖｅｎｔａｎａ ＢｅｎｃｈＭａｒｋ ＸＴまたはＢｅｎｃｈｍａｒｋ ＵＬＴＲＡ ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ）を使用して、調製してもよい。このように調製された標本には、スライドガラスに載せて、カバースリップをかぶせてもよい。その後、例えば、顕微鏡を使用して、スライド評価が決定され、当該技術分野で日常的に使用される染色強度基準が用いられ得る。一実施形態では、ＩＨＣを使用して腫瘍由来の細胞及び／または組織を検査するときには、染色は、腫瘍細胞（複数可）及び／または組織中で（試料中に存在し得る間質または周囲組織とは対照的である）一般的には決定または評価されることを理解されたい。いくつかの実施形態では、ＩＨＣを使用して腫瘍由来の細胞及び／または組織を検査するときには、染色は、腫瘍内または腫瘍周辺免疫細胞を含む腫瘍浸潤性免疫細胞中での決定または評価を含むことを理解されたい。いくつかの実施形態において、バイオマーカーの存在は、０％を上回る試料中、少なくとも１％の試料中、少なくとも５％の試料中、少なくとも１０％の試料中、少なくとも１５％の試料中、少なくとも１５％の試料中、少なくとも２０％の試料中、少なくとも２５％の試料中、少なくとも３０％の試料中、少なくとも３５％の試料中、少なくとも４０％の試料中、少なくとも４５％の試料中、少なくとも５０％の試料中、少なくとも５５％の試料中、少なくとも６０％の試料中、少なくとも６５％の試料中、少なくとも７０％の試料中、少なくとも７５％の試料中、少なくとも８０％の試料中、少なくとも８５％の試料中、少なくとも９０％の試料中、少なくとも９５％の試料中、またはそれ以上の試料中でＩＨＣによって検出される。試料は、当該技術分野で公知の任意の方法を使用して、例えば、病理学者によって、または自動画像分析によって採点され得る。

【０２８４】

これらの方法のいずれかのいくつかの実施形態において、バイオマーカーは、診断抗体（すなわち、一次抗体）を使用する免疫組織化学によって検出される。いくつかの実施形態では、診断用抗体は、ヒト抗原に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、診断用抗体は、非ヒト抗体である。いくつかの実施形態では、診断用抗体は、ラット、マウス、またはウサギ抗体である。いくつかの実施形態では、診断用抗体は、ウサギ抗体である。いくつかの実施形態では、診断用抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、診断用抗体は、直接標識される。他の実施形態では、診断用抗体は、間接標識される。

【０２８５】

任意の先行する実施形態のうちのいくつかの実施形態では、試料は、抗がん療法の投与前（例えば、数分、数時間、数日、数週（例えば、１、２、３、４、５、６、または７週）、数カ月、または数年前）に個体から得る。任意の先行する方法のいくつかの実施形態において、個体由来の試料は、抗がん療法の投与の約２～約１０週間（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０週間）後に得られる。いくつかの実施形態において、個体由来の試料は、抗がん療法の投与の約４～約６週間後に得られる。

【０２８６】

任意の先行する方法のうちいくつかの実施形態では、バイオマーカーの発現レベルまたは数は、組織試料、初代もしくは培養の細胞もしくは細胞株、細胞上清、細胞溶解物、血小板、血清、血漿、硝子体液、リンパ液、滑液、卵胞液、精液、羊水、乳、全血、血液由来細胞、尿、脳脊髄液、唾液、痰、涙液、汗、粘液、腫瘍溶解物、及び組織培地、組織抽

出物、例えば、ホモジナイズされた組織、腫瘍組織、細胞抽出物、またはこれらの任意の組み合わせにおいて検出される。いくつかの実施形態において、試料は組織試料（例えば、腫瘍組織試料）、細胞試料、全血試料、血漿試料、血清試料、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、腫瘍組織試料は、この腫瘍組織試料が、腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、間質細胞、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍組織試料は、ホルマリン固定及びパラフィン包埋（ＦＦＰＥ）試料、保管用試料、新鮮試料、または凍結試料である。

【０２８７】

例えば、任意の先行する方法のうちのいくつかの実施形態では、バイオマーカーの発現レベルは、公知の技術（例えば、フローサイトメトリーまたはＩＨＣ）を使用して、腫瘍浸潤性免疫細胞、腫瘍細胞、ＰＢＭＣ、またはこれらの組み合わせにおいて検出される。腫瘍浸潤性免疫細胞としては、腫瘍内免疫細胞、腫瘍周辺免疫細胞、またはこれらの任意の組み合わせ、及び他の腫瘍間質細胞（例えば、線維芽細胞）が挙げられるが、これらに限定されない。かかる腫瘍浸潤免疫細胞は、Ｔリンパ球（例えば、ＣＤ８$^{+}$Ｔリンパ球（例えば、ＣＤ８$^{+}$Ｔエフェクター（T_{eff}）細胞）及び／またはＣＤ４$^{+}$Ｔリンパ球（例えば、ＣＤ４$^{+}$$T_{eff}$細胞）、Ｂリンパ球、または他の骨髄系列細胞、例としては、顆粒球（好中球、好酸球、好塩基球）、単球、マクロファージ、樹状細胞（例えば、指状嵌入型樹状細胞）、組織球、及びナチュラルキラー（ＮＫ）細胞であってもよい。いくつかの実施形態では、バイオマーカーについての染色は、膜染色、細胞質染色、またはこれらの組み合わせとして検出される。他の実施形態では、バイオマーカーの非存在は、参照試料と比べ、試料における非存在または無染色として検出される。

【０２８８】

任意の先行する方法のうち特定の実施形態において、バイオマーカーの発現レベルは、がん細胞を含有するか、それを含有することが疑われる試料中で評価される。試料は、例えば、がん（例えば、腎臓癌、特に、腎細胞癌腫（ＲＣＣ））、例えば、進行性ＲＣＣまたは転移性ＲＣＣ（ｍＲＣＣ））に罹患しているか、それが疑われるか、またはそれと診断された患者から得られた組織生検であっても、または転移性病変であってもよい。いくつかの実施形態では、試料とは、腎臓組織、腎臓腫瘍の生検、分かっているもしくは疑われている転移性腎臓癌病変もしくは部位の試料、または循環がん細胞、例えば、腎臓癌細胞を含むことが分かっているまたは疑われる血液試料、例えば、末梢血試料である。試料は、がん細胞（すなわち、腫瘍細胞）及び非がん細胞（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞などのリンパ球）の両方を含み得、特定の実施形態において、がん細胞及び非がん細胞の両方を含む。組織切除片、生検、及び体液、例えば、がん／腫瘍細胞を含む、血液試料を含む生物学的試料を得る方法は、当該技術分野で周知である。

【０２８９】

任意の先行する方法のうちのいくつかの実施形態では、患者は、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫（髄芽細胞腫及び網膜芽細胞腫を含む）、肉腫（脂肪肉腫及び滑膜細胞肉腫を含む）、神経内分泌腫瘍（カルチノイド腫瘍、ガストリノーマ、及び膵島細胞癌を含む）、中皮腫、神経鞘腫（聴神経腫を含む）、髄膜腫、腺癌、黒色腫、及び白血病またはリンパ性悪性疾患を有する。いくつかの実施形態では、がんは、腎臓癌（例えば、腎細胞癌腫（ＲＣＣ）、例えば、進行性ＲＣＣまたは転移性ＲＣＣ（ｍＲＣＣ））、扁平上皮細胞癌（例えば、上皮系扁平上皮細胞癌）、肺癌（小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、肺の腺癌、及び肺の扁平上皮癌を含む）、腹膜の癌、肝細胞癌、消化管癌を含む胃（ｇａｓｔｒｉｃ）癌または胃（ｓｔｏｍａｃｈ）癌、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、肝臓癌、乳癌（転移性乳癌を含む）、膀胱癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌、子宮内膜癌または子宮癌、唾液腺癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝癌、肛門癌、陰茎癌、メルケル細胞癌、菌状息肉腫、精巣癌、食道癌、胆管の腫瘍、頭頸部癌、Ｂ細胞リンパ腫（低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ種（ＮＨＬ）；小リンパ球性（ＳＬ）ＮＨＬ；中悪性度／濾胞性ＮＨＬ；中悪性度びまん性ＮＨＬ；高悪性度免疫芽球性ＮＨＬ；高悪性度リンパ芽球性ＮＨＬ；高悪性度小型非開裂細胞性ＮＨＬ；巨大病変

性ＮＨＬ；マントル細胞リンパ腫；ＡＩＤＳ関連リンパ腫；及びワルデンストレームマクログロブリン血症を含む）；慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）；急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）；有毛細胞性白血病；慢性骨髄芽球性白血病；及び移植後リンパ増殖性障害（ＰＴＬＤ）、ファコマトーシスと関連する異常血管増殖、浮腫（脳腫瘍と関連付けられるものなど）、またはメイグス症候群である。いくつかの実施形態では、がんは、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ））、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ）である。好ましい実施形態では、患者は、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ、例えば、進行性ＲＣＣまたはｍＲＣＣ、例えば、以前に処置されていない進行性のＲＣＣまたはｍＲＣＣ）を有する。患者は、場合によっては、進行性、不応性、再発性、化学療法抵抗性、及び／または白金抵抗性型のがんを有してもよい。

【０２９０】

特定の実施形態では、第１の試料におけるバイオマーカーの存在及び／または発現のレベル／量は、第２の試料における存在／非存在及び／または発現のレベル／量と比較して増加または上昇する。特定の実施形態では、第１の試料におけるバイオマーカーの存在／非存在及び／または発現のレベル／量は、第２の試料における存在及び／または発現のレベル／量と比較して減少または低減する。特定の実施形態では、第２の試料は、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織である。

【０２９１】

特定の実施形態では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織とは、単一の試料であるか、または試験試料が得られる場合とは異なる１つ以上の時点で得られる同じ患者もしくは個体に由来する組み合わせた複数の試料である。例えば、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、試験試料が得られるよりも早い時点で同じ患者または個体から得られる。このような参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、この参照試料ががんの初期診断中に得られ、かつ試験試料が、その後がんが転移性となったときに得られる場合に有用であり得る。

【０２９２】

特定の実施形態では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織とは、患者ではない１体以上の健康な個体に由来する組み合わせた複数の試料である。特定の実施形態において、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、患者または個体ではない、疾患または障害（例えば、がん）を有する１体以上の個体に由来する複数の試料の組み合わせである。特定の実施形態では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織とは、正常組織由来のプールされたＲＮＡ試料、または患者ではない１体以上の個体由来のプールされた血漿もしくは血清試料である。特定の実施形態では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織とは、腫瘍組織由来のプールされたＲＮＡ試料、または患者ではない、疾患もしくは障害（例えば、がん）を有する１体以上の個体由来のプールされた血漿もしくは血清試料である。

【０２９３】

任意の先行する方法のうちのいくつかの実施形態では、参照レベルを上回る発現レベル、または上昇もしくは増大した発現または数とは、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織と比較した、本明細書に記載の及び／または当該技術分野で公知の方法などの方法によって検出された、バイオマーカー（例えば、タンパク質、核酸（例えば、遺伝子またはｍＲＮＡ）、または細胞）のレベルまたは数における、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上のうちのいずれかの全体的増大を指す。特定の実施形態において、上昇した発現または数とは、試料中のバイオマーカー（例えば、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、

ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＣＤ３４、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２　ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及び／またはＳ１００Ａ９）の発現のレベル／量の増大であって、この増大が、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織中の各バイオマーカーの発現のレベル／量の少なくとも約１．１×、１．２×、１．３×、１．４×、１．５×、１．６×、１．７×、１．８×、１．９×、２×、２．１×、２．２×、２．３×、２．４×、２．５×、２．６×、２．７×、２．８×、２．９×、３×、３．５×、４×、４．５×、５×、６×、７×、８×、９×、１０×、１５×、２０×、３０×、４０×、５０×、１００×、５００×、または１０００×のいずれかである増大を指す。いくつかの実施形態において、上昇した発現または数とは、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織または内部対照（例えば、ハウスキーピング遺伝子）と比較して、約１．１倍、約１．２倍、約１．３倍、約１．４倍、約１．５倍、約１．６倍、約１．７倍、約１．８倍、約１．９倍、約２倍、約２．１倍、約２．２倍、約２．３倍、約２．４倍、約２．５倍、約２．６倍、約２．７倍、約２．８倍、約２．９倍、約３倍、約３．５倍、約４倍、約４．５倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約１５倍、約２０倍、約３０倍、約４０倍、約５０倍、約１００倍、約５００倍、約１，０００倍超またはそれ以上というバイオマーカー（例えば、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＣＤ３４、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２　ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８及び／またはＳ１００Ａ９）の発現のレベル／量の全体的な増大を指す。

【０２９４】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態において、参照レベル未満の発現レベル、または低下した（減少した）発現もしくは数とは、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞または対照組織と比較した、本明細書に記載される方法などの当該技術分野において公知である標準的な方法によって検出されるバイオマーカー（例えば、タンパク質、核酸（例えば、遺伝子もしくはｍＲＮＡ）、または細胞）のレベルの約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上のうちのいずれかの全体的な低下を指す。特定の実施形態において、低下した発現または数とは、試料中のバイオマーカー（例えば、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＣＤ３４、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及び／またはＳ１００Ａ９）の発現のレベル／量の低下であって、この低下が、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織中の各バイオマーカーの発現のレベル／量の少なくとも約０．９×、０．８×、０．７×、０．６×、０．５×、０．４×、０．３×、０．２×、０．１×、０．０５×、または０．０１のいずれかである低下を指す。いくつかの実施形態において、減少した（低下した）発現または数とは、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、対照組織または内部対照（例えば、ハウスキーピング遺伝子）と比較して、約１．１倍、約１．２倍、約１．３倍、約１．４倍、約１．５倍、約１．６倍、約１．７倍、約１．８倍、約１．９倍、約２倍、約２．１倍、約２．２倍、約２．３倍、約２．４倍、約２．５倍、約２．６倍、約２．７倍、約２．８倍、約２．９倍、約３倍、約３．５倍、約４倍、約４．５倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約１５倍、約２０倍、約

３０倍、約４０倍、約５０倍、約１００倍、約５００倍、約１，０００倍超またはそれ以上というバイオマーカー（例えば、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＣＤ３４、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８及び／またはＳ１００Ａ９）の発現のレベル／量の全体的な低下を指す。

【０２９５】

ＩＩＩ．治療方法及び用途

本明細書で提供されるのは、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ）に罹っている個体を処置するための方法である。特定の実施形態では、がんは、腎臓癌、例えば、ＲＣＣ、例えば、進行性ＲＣＣまたはｍＲＣＣ、例えば、以前に処置されていない進行性のＲＣＣまたはｍＲＣＣである。いくつかの事例では、本発明の方法は、本発明のバイオマーカーの発現レベルに基づいて、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））を含む抗がん療法を個体に施すことを包含する。他の実施形態では、本発明の方法は、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））を含む抗がん療法を個体に投与することを包含する。本明細書に記載される（例えば、セクションＩＶ及び／または実施例において下に記載される）か、または当該技術分野において公知である、任意のＶＥＧＦアンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト、血管新生阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤）または他の抗がん剤が、本方法において使用されてもよい。本発明はさらに、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））を含む抗がん療法を施すことによって、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹患している患者の無増悪生存期間（ＰＦＳ）及び／または全生存期間（ＯＳ）を改善するための方法に関する。本発明はさらに、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））を含む抗がん治療の投与によって、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹患している患者の無増悪生存（ＰＦＳ）及び／または全生存期間（ＯＳ）を改善するための方法に関する。本明細書に記載の任意のバイオマーカーの発現レベルまたは数は、当該技術分野及び／または本明細書で、例えば、上記のセクションＩＩ及び／または実施例において、公知の任意の方法を使用して決定され得る。

【０２９６】

本明細書に提供されるのは、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ）、卵

巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体の処置の方法であって、この方法は、（ａ）この個体由来の試料中の表１に記載の遺伝子のうちの１つ以上の発現レベルを決定することであって、ここで表１に示される遺伝子のうちの１つ以上の発現レベルは、参照レベルに対して変化していると確認される、決定すること；ならびに（ｂ）有効量の抗がん療法（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えばＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））、または血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤）（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））を含む抗がん療法）を、ステップ（ａ）で決定される１つ以上の遺伝子の発現レベルに基づいて個体に投与すること、を包含する。いくつかの事例では、変化は増大である。他の事例では、変化は減少である。

【０２９７】

また本明細書に提供されるのは、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体の処置の方法であって、この方法は、有効量の抗がん療法（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えばＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））、または血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤、（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ）、またはカボザンチニブ））を含む抗がん療法）を、個体に施すことであって、ここでこの個体由来の試料中の表１に記載の遺伝子のうちの１つ以上の発現レベルは、参照レベルに対して変化されるべきであると決定されており、ここで表１に示される遺伝子のうちの１つ以上の発現レベルにおける変化が、その個体を抗がん療法での処置から利益を得る場合がある個体として同定する、施すことを包含する。いくつかの事例では、変化は増大である。他の事例では、変化は減少である。

【０２９８】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ））、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（ＨＣＣ））、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ）に罹患している個体を処置する方法であり、この方法は、（ａ）この個体由来の試料中で以下の遺伝子：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、または３７）の発現レベルを決定することであって、ここで（ｉ）試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される、；または（ｉｉ）試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸ

ＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認される、決定すること；ならびに（ｂ）ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））を含む有効量の抗がん療法を、ステップ（ａ）において決定される１つ以上の遺伝子の発現レベルに基づいて個体に施すこと、を包含する。

【０２９９】

任意の先行する方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０）の発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルを決定することを包含する。

【０３００】

例えば、任意の先行する方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１個以上（例えば、１、２、３、４、または５個）の発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうちの少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、または５個全ての発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうちの２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルを決定することを包含する。

【０３０１】

いくつかの実施形態では、任意の先行する方法は、ＰＤ－Ｌ１及び１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルを決定することを包含し得、ここで１つ以上の追加の遺伝子は、ＰＤ－Ｌ１以外である。例えば、いくつかの実施形態において、この方法は、ＰＤ－Ｌ１及び以下からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６）の発現レベルを決定することを包含し得る：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、Ｆ

ＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＣＤ３４、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９。いくつかの実施形態では、この方法は、ＰＤ－Ｌ１、ならびにＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、または１９）の追加の遺伝子の発現レベルを決定することを包含する。他の実施形態において、この方法は、ＰＤ－Ｌ１、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルを決定することを包含する。他の実施形態において、この方法は、ＰＤ－Ｌ１ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０）の発現レベルを決定することを包含する。

【０３０２】

任意の先行する方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルを決定することを包含する。例えば、いくつかの実施形態において、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち１つ以上の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち２つ（例えば、表５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち３つ（例えば、表６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち４つ（例えば、表７に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち５つ（例えば、表８に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態において、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルを決定することを包含する。

【０３０３】

任意の先行する方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０）の発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ

１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの２つ（例えば、表９に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち３つ（例えば、表１０に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの４つ（例えば、表１１に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの５つ（例えば、表１２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの６つ（例えば、表１３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの７つ（例えば、表１４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの８つ（例えば、表１５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの９つ（例えば、表１６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルを決定することを包含する。

【０３０４】

任意の先行する方法において、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）、及びＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルを決定することを包含し得る。例えば、いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全て、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、または１０全ての発現レベルを決定することを包含する。

【０３０５】

例えば、任意の先行する方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうち１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）、及びＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０）の発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、または５つ全て、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、表２～４に示される組み合わせのいずれか１つ、及び表９～１６に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルを決定することを包含する。例えば、いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの２つ（例えば、表９に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの３つ（例えば、表１０に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの４つ（例えば、表１１に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの５つ（例えば、表１２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの６つ（例えば、表１３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの７つ（例えば、表１４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの８つ（例えば、表１５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの９つ（例えば、表１６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、

ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルを決定することを包含する。

【０３０６】

他の実施形態では、任意の先行する方法において、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４の１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルを決定することを包含し得る。例えば、いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０の全て、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４の少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、または７つ全ての発現レベルを決定することを包含する。

【０３０７】

例えば、任意の先行する方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうち１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）、及びＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、または６）の発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態において、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、または５つ全て、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、または６つ全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、表２～４に示される組み合わせのいずれか１つ、及び表５～８に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルを決定することを包含する。例えば、いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの２つ（例えば、表５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの３つ（例えば、表６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの４つ（例えば、表７に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの５つ（例えば、表８に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ

－Ｌ１、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルを決定することを包含する。

【０３０８】

さらなる実施形態において、任意の先行する方法では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）、及びＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルを決定することを包含し得る。例えば、いくつかの実施形態において、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、または１０の全て、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、または７つ全ての発現レベルを決定することを包含する。

【０３０９】

例えば、任意の先行する方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうち１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）、及びＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、または６）の発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態において、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、または１０の全て、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、または６つ全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、表９～１６に示される組み合わせのいずれか１つ、及び表５～８に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルを決定することを包含する。例えば、いくつかの実施形態において、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち２つ（例えば、表９に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４のうち２つ（例えば、表５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態において、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち３つ（例えば、表１０に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４のうち３つ（例えば、表６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態において、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち４つ（例えば、表１１に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４のうち４つ（例えば、表７に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態において、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち５つ（例えば、表１２に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４のうち５つ（例えば、表８に示される

例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの６つ（例えば、表１３に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、または６つ全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの７つ（例えば、表１４に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、または６つ全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの８つ（例えば、表１５に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、または６つ全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの９つ（例えば、表１６に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、または６つ全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、Ｓ１００Ａ９、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４及びＣＤ３４の発現レベルを決定することを包含する。

【０３１０】

任意の先行する方法のうちのいくつかの実施形態では、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上である。いくつかの事例では、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態では、試料中の表２～４に示される例示的な組み合わせのうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認される。

【０３１１】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、試料中の表９～１６に示される例示的な組み合わせのうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照発現レベル以上であることが確認される。

【０３１２】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルは１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、または１０全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。

【０３１３】

例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、または５つ全ての発現レベルは１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１

、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態では、表２～４に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され、及び表９～１６に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの２つ（例えば、表９に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの３つ（例えば、表１０に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの４つ（例えば、表１１に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの５つ（例えば、表１２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの６つ（例えば、表１３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの７つ（例えば、表１４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの８つ（例えば、表１５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯ

ＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの９つ（例えば、表１６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照発現レベル以上であることが確認される。

【０３１４】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態において、試料中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認され、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１またはＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、または１９）の追加の遺伝子の発現レベルは、１つ以上の追加の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。

【０３１５】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。例えば、いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、試料中の表５～８に示される例示的な組み合わせのうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。例えば、いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満であることが確認される。

【０３１６】

他の実施形態では、任意の先行する方法において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認され、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１

２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認され、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４の少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。

【０３１７】

例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認され、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、または６）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、または５つ全ての発現レベルは１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認され、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、または６つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、表２～４に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認され、及び表５～８に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認され、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの２つ（例えば、表５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認され、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの３つ（例えば、表６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認され、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの４つ（例えば、表７に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であることが確認され、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの５つ（例えば、表８に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であることが確認され、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満であることが確認される。

【０３１８】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣ

Ｌ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。例えば、いくつかの実施形態では、試料中の表９～１６に示される例示的な組み合わせのうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照レベル未満であることが確認される。

【０３１９】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ））、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ）に罹患している個体を処置する方法であって、この方法は、（ａ）この個体由来の試料中で以下の遺伝子：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、または３７）の発現レベルを決定することであって、ここで（ｉ）試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうち１つ以上の発現レベルが１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され；かつ（ｉｉ）試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち１つ以上の発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認される、決定すること；ならびに（ｂ）ステップ（ａ）で決定された１つ以上の遺伝子の発現レベルに基づいて、有効量のＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））単独療法を個体に施すことを包含する。

【０３２０】

任意の先行する方法において、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）、及びＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルを決定することを包含し得る。例えば、いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭ

Ａ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全て、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、または１０全ての発現レベルを決定することを包含する。

【０３２１】

例えば、任意の先行する方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうち１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）、及びＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０）の発現レベルを決定することを包含し得る。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、または５つ全て、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、表２～４に示される組み合わせのいずれか１つ、及び表９～１６に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルを決定することを包含する。例えば、いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの２つ（例えば、表９に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの３つ（例えば、表１０に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの４つ（例えば、表１１に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２のうちの５つ（例えば、表１２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２のうちの６つ（例えば、表１３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２のうちの７つ（例えば、表１４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決

定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２のうちの８つ（例えば、表１５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２のうちの９つ（例えば、表１６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルを決定することを包含する。

【０３２２】

任意の先行する方法のいくつかにおいて、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認される。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、または１０全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認される。

【０３２３】

例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、または５つ全ての発現レベルは１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、表２～４に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベ

ル以上であることが確認され、及び表９～１６に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認される。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの２つ（例えば、表９に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの３つ（例えば、表１０に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの４つ（例えば、表１１に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの５つ（例えば、表１２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの６つ（例えば、表１３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの７つ（例えば、表１４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの８つ（例えば、表１５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの９つ（例えば、表１６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認される。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、

ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であることが確認され、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照発現レベル未満であることが確認される。

【０３２４】

別の態様において、本発明に提供されるのは、例えば、（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ）に罹っている個体を処置する方法であり、この方法は、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む、有効量の抗がん療法を個体に施すことを包含し、ここで（ｉ）試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうち１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されているか；または（ｉｉ）試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態において、１つ以上の遺伝子の発現レベルは、抗がん療法による処置の前に決定されている。他の実施形態において、１つ以上の遺伝子の発現レベルは、抗がん療法による処置の後に決定されている。

【０３２５】

任意の先行する方法のうちのいくつかの実施形態では、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。いくつかの事例では、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、試料中の表２～４に示される例示的な組み合わせのうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されている。

【０３２６】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣ

Ｌ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、試料中の表９～１６に示される例示的な組み合わせのうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照発現レベル以上であることが確認されている。

【０３２７】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されており、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、または１０全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。

【０３２８】

例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されており、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、または５つ全ての発現レベルは１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧ

Ｓ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、表２～４に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されており、及び表９～１６に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されており、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの２つ（例えば、表９に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されており、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの３つ（例えば、表１０に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されており、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの４つ（例えば、表１１に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの５つ（例えば、表１２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの６つ（例えば、表１３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの７つ（例えば、表１４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの８つ（例えば、表１５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では

、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの９つ（例えば、表１６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照発現レベル以上であることが確認されている。

【０３２９】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態において、試料中のＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１またはＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、または１９）の追加の遺伝子の発現レベルは、１つ以上の追加の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。

【０３３０】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。例えば、いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、試料中の表５～８に示される例示的な組み合わせのうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。例えば、いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満であることが確認されている。

【０３３１】

他の実施形態では、任意の先行する方法において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されており、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、Ｐ

Ｄ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されており、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４の少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。

【０３３２】

例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されており、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、または６）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、または５つ全ての発現レベルは１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されており、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、または６つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、表２～４に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されており、及び表５～８に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されており、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの２つ（例えば、表５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されており、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの３つ（例えば、表６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されており、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの４つ（例えば、表７に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であることが確認されており、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうちの５つ（例えば、表８に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であることが確認されており、かつＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、

ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル未満であることが確認されている。

【０３３３】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態では、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。例えば、いくつかの実施形態では、試料中の表９～１６に示される例示的な組み合わせのうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照レベル未満であることが確認されている。

【０３３４】

別の態様において、本明細書で提供されるのは、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ））、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹患している個体を処置する方法であり、この方法は、（ａ）この個体由来の試料中で以下の遺伝子：ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルを決定することであって；ここで試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４のうち１つ以上の発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが決定される、決定すること；ならびに（ｂ）ステップ（ａ）で決定された１つ以上の遺伝子の発現レベルに基づいて個体に対して有効量の血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））を投与すること、を包含する。

【０３３５】

いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルを決定することを包含する。例えば、いくつかの実施形態において、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち１つ以上の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち２つ（例えば、表５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち３つ（例えば、表６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち４つ（例えば、表７に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するこ

とを包含する。いくつかの実施形態では、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち５つ（例えば、表８に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定することを包含する。いくつかの実施形態において、この方法は、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルを決定することを包含する。

【０３３６】

いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される。例えば、いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態では、試料中の表５～８に示される例示的な組み合わせのうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認される。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認される。例えば、いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル以上であることが確認される。

【０３３７】

別の態様では、本明細書に提供されるのは、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を処置するための方法であり、この方法は、個体に対して有効量の血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））を投与することを含み、ここで試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。

【０３３８】

いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。例えば、いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態では、試料中の表５～８に示される例示的な組み合わせのうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されている。いくつかの実施形態において、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上であることが確認されている。例えば、いくつかの実施形態では、試料中のＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の参照レベル以上であることが確認されている。

【０３３９】

別の態様において、本発明に提供されるのは、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ

）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を処置する方法であり、この方法は、有効量のＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））単独療法を個体に施すことを包含し、ここで（ｉ）試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２のうち１つ以上の発現レベルが、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されているか；または（ｉｉ）試料中のＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態において、１つ以上の遺伝子の発現レベルは、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト単独療法による処置の前に決定されている。他の実施形態において、１つ以上の遺伝子の発現レベルは、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト単独療法による処置の後に決定されている。

【０３４０】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態において、試料中のＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されており、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルは１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち少なくとも１、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、または１０全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている。

【０３４１】

例えば、いくつかの実施形態において、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、または５）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されており、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、または５つ全ての発現レベルは１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認さ

れており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも１つ、少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、少なくとも７つ、少なくとも８つ、少なくとも９つ、または１０の全ての発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、表２～４に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されており、及び表９～１２に示される組み合わせのいずれか１つの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている。例えば、いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルの発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの２つ（例えば、表９に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの３つ（例えば、表１０に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル以上であることが確認されており、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの４つ（例えば、表１１に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照発現レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、かつＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの５つ（例えば、表１２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの６つ（例えば、表１３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの７つ（例えば、表１４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの８つ（例えば、表１５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現

レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照発現レベル以上であることが確認されており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの９つ（例えば、表１６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であることが確認されている。いくつかの実施形態では、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の参照レベル以上であることが確認されており、ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の参照発現レベル未満であることが確認されている。

【０３４２】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態において、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、例えば、ベバシズマブ）を、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））と組み合わせた治療は、好ましくは、無増悪生存期間（ＰＦＳ）及び／または全生存期間（ＯＳ）を含む生存期間を延長及び／または改善する。一実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、例えば、ベバシズマブ）を、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体）と組み合わせた治療は、処置されているがんについて、承認されている抗腫瘍剤または標準治療の投与によって達成される生存と比べて、少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、２００％以上、生存を延長する。

【０３４３】

任意の先行する方法の他の実施形態では、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））による治療は、好ましくは、無増悪生存期間（ＰＦＳ）及び／または全生存期間（ＯＳ）を含む生存期間を延長及び／または改善する。一実施形態では、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））による治療は、処置されているがんについて、認可されている抗腫瘍剤または標準治療の投与によって達成される生存と比べて、少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、２００％以上生存を延長する。

【０３４４】

任意の先行する方法の特定の実施形態において、参照レベルとは、参照集団、例えば、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体の集団における１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、または３７）の遺伝子（例えば、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１

、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９）の発現レベルである。特定の実施形態では、がんは、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ、例えば、ｍＲＣＣ）である。特定の実施形態では、参照レベルは、参照集団、例えば、がんに罹っている個体の集団における１つ以上の遺伝子の中央発現レベルである。他の実施形態において、参照レベルとは、参照集団における発現レベルの上位４０％、上位３０％、上位２０％、上位１０％、上位５％、または上位１％であってもよい。特定の実施形態では、参照レベルは、１つ以上の遺伝子について事前に割り当てられた発現レベルである。いくつかの実施形態では、参照レベルは、前の時点で患者から得られた生物学的試料における１つ以上の遺伝子の発現レベルであり、前の時点とは、抗がん療法の投与の後である。任意の先行する方法のうちのいくつかの実施形態では、参照レベルとは、抗がん療法の投与前（例えば、数分、数時間、数日、数週（例えば、１、２、３、４、５、６、または７週）、数カ月、または数年前）に得られた患者由来の生物学的試料中の１つ以上の遺伝子（例えば、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、もしくはＴＡＰ２；ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９の発現レベルである。他の実施形態において、参照レベルは、その後の時点（例えば、抗がん療法の投与の数分後、数時間後、数日後、数週間後、数ヶ月後、もしくは数年後）で患者から得られる生物学的試料中の１つ以上の遺伝子の発現レベルである。

【０３４５】

任意の先行する実施形態のうちのいくつかの実施形態では、試料は、抗がん療法の投与前（例えば、数分、数時間、数日、数週（例えば、１、２、３、４、５、６、または７週）、数カ月、または数年前）に個体から得る。任意の先行する方法のいくつかの実施形態において、個体由来の試料は、抗がん療法の投与の約２～約１０週間（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０週間）後に得られる。いくつかの実施形態において、個体由来の試料は、抗がん療法の投与の約４～約６週間後に得られる。

【０３４６】

任意の先行する方法のうちいくつかの実施形態では、バイオマーカーの発現レベルまたは数は、組織試料、初代もしくは培養の細胞もしくは細胞株、細胞上清、細胞溶解物、血小板、血清、血漿、硝子体液、リンパ液、滑液、卵胞液、精液、羊水、乳、全血、血液由来細胞、尿、脳脊髄液、唾液、痰、涙液、汗、粘液、腫瘍溶解物、及び組織培地、組織抽出物、例えば、ホモジナイズされた組織、腫瘍組織、細胞抽出物、またはこれらの任意の組み合わせにおいて検出される。いくつかの実施形態において、試料は組織試料（例えば、腫瘍組織試料）、細胞試料、全血試料、血漿試料、血清試料、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、腫瘍組織試料は、この腫瘍組織試料が、腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、間質細胞、またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍組織試料は、ホルマリン固定及びパラフィン包埋（ＦＦＰＥ）試料、保管用試料、新鮮試料、または凍結試料である。

【０３４７】

例えば、先行する方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、バイオマーカーの発現レベルは、公知の技術（例えば、フローサイトメトリーまたはＩＨＣ）を使用して、腫瘍浸潤性免疫細胞、腫瘍細胞、ＰＢＭＣ、またはこれらの組み合わせにおいて検出される。腫瘍浸潤性免疫細胞としては、腫瘍内免疫細胞、腫瘍周辺免疫細胞、またはこれらの任意の組み合わせ、及び他の腫瘍間質細胞（例えば、線維芽細胞）が挙げられるが、これらに限定されない。かかる腫瘍浸潤免疫細胞は、Ｔリンパ球（例えば、ＣＤ８$^{+}$Ｔリンパ球（例えば、ＣＤ８$^{+}$Ｔエフェクター（T_{eff}）細胞）及び／またはＣＤ４$^{+}$Ｔリンパ球（例えば、ＣＤ４$^{+}$$T_{eff}$細胞）、Ｂリンパ球、または他の骨髄系列細胞、例として

は、顆粒球（好中球、好酸球、好塩基球）、単球、マクロファージ、樹状細胞（例えば、指状嵌入型樹状細胞）、組織球、及びナチュラルキラー（ＮＫ）細胞であってもよい。いくつかの実施形態では、バイオマーカーについての染色は、膜染色、細胞質染色、またはこれらの組み合わせとして検出される。他の実施形態では、バイオマーカーの非存在は、参照試料と比べ、試料における非存在または無染色として検出される。

【０３４８】

任意の前述の方法のうち特定の実施形態において、バイオマーカーの発現レベルは、がん細胞を含有するか、それを含有することが疑われる試料中で評価される。試料は、例えば、がん（例えば、腎臓癌、特に、腎細胞癌腫（ＲＣＣ）、例えば、進行性ＲＣＣまたは転移性ＲＣＣ（ｍＲＣＣ））に罹患しているか、それが疑われるか、またはそれと診断された患者から得られた組織生検であっても、または転移性病変であってもよい。いくつかの実施形態では、試料とは、腎臓組織、腎臓腫瘍の生検、分かっているもしくは疑われている転移性腎臓癌病変もしくは部位の試料、または循環がん細胞、例えば、腎臓癌細胞を含むことが分かっているまたは疑われる血液試料、例えば、末梢血試料である。試料は、がん細胞（すなわち、腫瘍細胞）及び非がん細胞（例えば、Ｔ細胞またはＮＫ細胞などのリンパ球）の両方を含み得、特定の実施形態において、がん細胞及び非がん細胞の両方を含む。組織切除片、生検、及び体液、例えば、がん／腫瘍細胞を含む、血液試料を含む生物学的試料を得る方法は、当該技術分野で周知である。

【０３４９】

任意の先行する方法のうちのいくつかの実施形態では、個体は、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫（髄芽細胞腫及び網膜芽細胞腫を含む）、肉腫（脂肪肉腫及び滑膜細胞肉腫を含む）、神経内分泌腫瘍（カルチノイド腫瘍、ガストリノーマ、及び膵島細胞癌を含む）、中皮腫、神経鞘腫（聴神経腫を含む）、髄膜腫、腺癌、黒色腫、及び白血病またはリンパ性悪性疾患を有する。いくつかの実施形態では、がんは、腎臓癌（例えば、腎細胞癌腫（ＲＣＣ）、例えば、進行性ＲＣＣまたは転移性ＲＣＣ（ｍＲＣＣ））、扁平上皮細胞癌（例えば、上皮系扁平上皮細胞癌）、肺癌（小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、肺の腺癌、及び肺の扁平上皮癌を含む）、腹膜の癌、肝細胞癌、消化管癌を含む胃（ｇａｓｔｒｉｃ）癌または胃（ｓｔｏｍａｃｈ）癌、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、肝臓癌、乳癌（ＴＮＢＣ及び転移性乳癌を含む）、膀胱癌、結腸癌、直腸癌、大腸癌、子宮内膜癌または子宮癌、唾液腺癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝癌、肛門癌、陰茎癌、メルケル細胞癌、菌状息肉腫、精巣癌、食道癌、胆管の腫瘍、頭頸部癌、Ｂ細胞リンパ腫（低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ種（ＮＨＬ）；小リンパ球性（ＳＬ）ＮＨＬ；中悪性度／濾胞性ＮＨＬ；中悪性度びまん性ＮＨＬ；高悪性度免疫芽球性ＮＨＬ；高悪性度リンパ芽球性ＮＨＬ；高悪性度小型非開裂細胞性ＮＨＬ；巨大病変性ＮＨＬ；マントル細胞リンパ腫；ＡＩＤＳ関連リンパ腫；及びワルデンストレームマクログロブリン血症を含む）；慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）；急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）；有毛細胞性白血病；慢性骨髄芽球性白血病；及び移植後リンパ増殖性障害（ＰＴＬＤ）、ファコマトーシスと関連する異常血管増殖、浮腫（脳腫瘍と関連付けられるものなど）、またはメイグス症候群である。いくつかの実施形態では、がんは、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ））、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ）である。好ましい実施形態では、患者は、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ、例えば、進行性ＲＣＣまたはｍＲＣＣ、例えば、以前に処置されていない進行性のＲＣＣまたはｍＲＣＣ）を有する。患者は、場合によっては、進行性、不応性、再発性、化学療法抵抗性、及び／または白金抵抗性型のがんを有してもよい。

【０３５０】

特定の実施形態では、第１の試料におけるバイオマーカーの存在及び／または発現のレベル／量は、第２の試料における存在／非存在及び／または発現のレベル／量と比較して増加または上昇する。特定の実施形態では、第１の試料におけるバイオマーカーの存在／非存在及び／または発現のレベル／量は、第２の試料における存在及び／または発現のレ

ベル／量と比較して減少または低減する。特定の実施形態では、第２の試料は、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織である。

【０３５１】

特定の実施形態では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織とは、単一の試料であるか、または試験試料が得られる場合とは異なる１つ以上の時点で得られる同じ患者もしくは個体に由来する組み合わせた複数の試料である。例えば、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、試験試料が得られるよりも早い時点で同じ患者または個体から得られる。このような参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、この参照試料ががんの初期診断中に得られ、かつ試験試料が、その後がんが転移性となったときに得られる場合に有用であり得る。

【０３５２】

特定の実施形態では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織とは、患者ではない１体以上の健康な個体に由来する組み合わせた複数の試料である。特定の実施形態において、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、患者または個体ではない、疾患または障害（例えば、がん）を有する１体以上の個体に由来する複数の試料の組み合わせである。特定の実施形態では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織とは、正常組織由来のプールされたＲＮＡ試料、または患者ではない１体以上の個体由来のプールされた血漿もしくは血清試料である。特定の実施形態では、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織とは、腫瘍組織由来のプールされたＲＮＡ試料、または患者ではない、疾患もしくは障害（例えば、がん）を有する１体以上の個体由来のプールされた血漿もしくは血清試料である。

【０３５３】

任意の先行する方法のうちのいくつかの実施形態では、参照レベルを上回る発現レベル、または上昇もしくは増大した発現または数とは、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織と比較した、本明細書に記載の及び／または当該技術分野で公知の方法などの方法によって検出された、バイオマーカー（例えば、タンパク質、核酸（例えば、遺伝子またはｍＲＮＡ）、または細胞）のレベルまたは数における、約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上のうちのいずれかの全体的増大を指す。特定の実施形態において、上昇した発現または数とは、試料中のバイオマーカー（例えば、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＣＤ３４、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及び／またはＳ１００Ａ９）の発現のレベル／量の増大であって、この増大が、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織中の各バイオマーカーの発現のレベル／量の少なくとも約１．１×、１．２×、１．３×、１．４×、１．５×、１．６×、１．７×、１．８×、１．９×、２×、２．１×、２．２×、２．３×、２．４×、２．５×、２．６×、２．７×、２．８×、２．９×、３×、３．５×、４×、４．５×、５×、６×、７×、８×、９×、１０×、１５×、２０×、３０×、４０×、５０×、１００×、５００×、または１０００×のいずれかである増大を指す。いくつかの実施形態において、上昇した発現または数とは、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、対照組織または内部対照（例えば、ハウスキーピング遺伝子）と比較して、約１．１倍、約１．２倍、約１．３倍、約１．４倍、約１．５倍、約１．６倍、約１．７倍、約１．８倍、約１．９倍、約２倍、約２．１倍、約２．２倍、約２．３倍、約２．４倍、約２．５倍、約２．６倍、約２．７倍、約２．８倍、約２．９倍、約３倍、約３．５倍、約４倍、約４．５倍、約５倍、約６倍、約７

倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約１５倍、約２０倍、約３０倍、約４０倍、約５０倍、約１００倍、約５００倍、約１，０００倍またはそれ以上というバイオマーカー（例えば、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＣＤ３４、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８及び／またはＳ１００Ａ９）の発現のレベル／量の全体的な増大を指す。

【０３５４】

任意の先行する方法のいくつかの実施形態において、参照レベル未満の発現レベル、または低下した（減少した）発現もしくは数とは、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞または対照組織と比較した、本明細書に記載される方法などの当該技術分野において公知である標準的な方法によって検出されるバイオマーカー（例えば、タンパク質、核酸（例えば、遺伝子もしくはｍＲＮＡ）、または細胞）のレベルの約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上のうちのいずれかの全体的な低下を指す。特定の実施形態において、低下した発現または数とは、試料中のバイオマーカー（例えば、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＣＤ３４、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及び／またはＳ１００Ａ９）の発現のレベル／量の低下であって、この低下が、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織中の各バイオマーカーの発現のレベル／量の少なくとも約０．９×、０．８×、０．７×、０．６×、０．５×、０．４×、０．３×、０．２×、０．１×、０．０５×、または０．０１のいずれかである低下を指す。いくつかの実施形態において、減少した（低下した）発現または数とは、参照レベル、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、対照組織または内部対照（例えば、ハウスキーピング遺伝子）と比較して、約１．１倍、約１．２倍、約１．３倍、約１．４倍、約１．５倍、約１．６倍、約１．７倍、約１．８倍、約１．９倍、約２倍、約２．１倍、約２．２倍、約２．３倍、約２．４倍、約２．５倍、約２．６倍、約２．７倍、約２．８倍、約２．９倍、約３倍、約３．５倍、約４倍、約４．５倍、約５倍、約６倍、約７倍、約８倍、約９倍、約１０倍、約１５倍、約２０倍、約３０倍、約４０倍、約５０倍、約１００倍、約５００倍、約１，０００倍またはそれ以上というバイオマーカー（例えば、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＣＤ３４、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８及び／またはＳ１００Ａ９）の発現のレベル／量の全体的な低下を指す。

【０３５５】

がんの予防または処置のために、抗がん療法（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））、または血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザン

チニブ））））の用量は、上記に定義される処置されるがんの種類、がんの重症度及び経過、予防もしくは治療目的で抗がん療法が施されるか否か、以前の療法、患者の臨床歴及び薬物に対する応答、ならびに主治医の裁量に依存するであろう。

【０３５６】

いくつかの事例では、抗がん療法（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））、または、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））は適切に、患者に対して一度に投与されてもよいし、または一連の処置にわたって投与されてもよい。１つの典型的な日用量は、上で言及した因子に応じて、約１μｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ以上の範囲であってもよい。数日以上にわたって繰り返される投与に関して、状態に応じて、処置は、疾患の症状の所望される抑制が発生するまで、一般に持続される。かかる用量は、間欠的に、例えば、１週間毎にまたは３週間毎に（例えば、患者が、例えば、約２～約２０回、または例えば、約６回の用量の抗がん療法を受けるように）投与され得る。最初のより高い負荷用量が投与されて、１つ以上のさらに低い用量が続いてもよい。しかしながら、他の投与量レジメンは有用であり得る。この療法の進行は、従来の技術及び解析によって容易に監視される。

【０３５７】

例えば、一般的な提案として、ヒトに投与される治療有効量のＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及び／またはＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、１回以上の投与によるか否かに関わらず、患者の体重の約０．０１～約５０ｍｇ／ｋｇの範囲内であろう。いくつかの実施形態では、使用される治療剤（例えば、抗体）は、例えば、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約４５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約３５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、または０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇであり、例えば、毎日、毎週、２週毎、３週毎、または毎月投与される。いくつかの実施形態では、抗体は１５ｍｇ／ｋｇで投与される。しかしながら、他の投薬量レジメンも有用であり得る。一実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及び／またはＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブなどのＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト）は、２１日周期の１日目（３週毎、ｑ３ｗ）に、約５０ｍｇ、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約３００ｍｇ、約４００ｍｇ、約４２０ｍｇ、約５００ｍｇ、約５２５ｍｇ、約６００ｍｇ、約７００ｍｇ、約８００ｍｇ、約８４０ｍｇ、約９００ｍｇ、約１０００ｍｇ、約１０５０ｍｇ、約１１００ｍｇ、約１２００ｍｇ、約１３００ｍｇ、約１４００ｍｇ、約１５００ｍｇ、約１６００ｍｇ、約１７００ｍｇ、または約１８００ｍｇの用量でヒトに投与される。

【０３５８】

いくつかの実施形態において、アテゾリズマブは、３週間毎（ｑ３ｗ）に１２００ｍｇで静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ベバシズマブは、一度にまたは一連の処

置にわたって固定用量で投与される。固定用量が投与される場合、好ましくは、用量は約５ｍｇ～約２０００ｍｇの範囲である。例えば、固定用量は、約４２０ｍｇ、約５２５ｍｇ、約８４０ｍｇ、または約１０５０ｍｇであってもよい。いくつかの実施形態では、ベバシズマブは、２週毎に１０ｍｇ／ｋｇで静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ベバシズマブは、３週毎に１５ｍｇ／ｋｇで静脈内投与される。ＶＥＧＦアンタゴニスト及び／またはＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストの用量は、単回用量または複数回用量（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０以上の用量）として投与され得る。一連の用量が投与される場合、これらは、例えば、ほぼ毎週、ほぼ２週毎、ほぼ３週毎、またはほぼ４週毎に投与されてもよい。併用治療において投与される抗体の用量は、単独処置と比較して低減されてもよい。この療法の進行は、従来の技術によって容易にモニタリングされる。

【０３５９】

任意の適切な用量のＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））を、本明細書に記載の方法において使用してもよい。適切な投与量は、当該技術分野で周知である。例えば、スニチブに関しては、１２．５ｍｇ、２５ｍｇ、及び５０ｍｇのスニチニブのカプセルが市販されている。例えば、転移性腎細胞癌または消化管間質腫瘍の処置のためには、スニチニブを、１日１回（ｑＤａｙ）５０ｍｇを経口で（ＰＯ）４週間投与し、その後２週間無薬物とし、その後さらにそのサイクルを繰り返す。膵神経内分泌腫瘍の処置のために、標準的な投与量は、計画外治療期間なしで連続して３７．５ｍｇ　ＰＯ毎日である。

【０３６０】

本明細書に記載のＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、抗体（例えば抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ）、結合ポリペプチド、及び／または低分子）（任意の追加の治療剤）を製剤化し、投与し、そして適正医療行為と一致した様式で施してもよい。同様に、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））を製剤化し、投与し、そして適正医療行為と一致した様式で施してもよい。これに関連して考慮すべき要因としては、処置される特定の障害、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医療従事者に既知である他の要因が挙げられる。ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、または血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））は必要ではないが、必要に応じて問題の障害を予防または処置するために現在用いられている１つ以上の剤と共に製剤されるか、及び／または同時に投与される。かかる他の薬剤の有効量は、製剤中に存在するＶＥＧＦアンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１アンタゴニスト、及び／または血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））の量、障害または処置の種類、及び上記で考察される他の因子次第である。これらは、一般に、本明細書に記載のものと同じ投薬量及び投与経路によって、または本明細書に記載の投薬量の約１～９９％、または適切であると経験的／臨床的に決定される任意の投薬量及び任意の経路で使用される。

【０３６１】

いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ））またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））は、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アン

タゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））と同時に投与される。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、同じ製剤の一部として投与される。他の実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ））またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））は、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））とは別々に投与される。

【０３６２】

いくつかの実施形態では、先行する方法のうちのいずれも、追加の治療剤を投与することをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、免疫療法剤、細胞毒性剤、増殖阻害剤、放射線療法剤、抗血管新生剤、及びそれらの組み合わせからなる群より選択される。

【０３６３】

いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、活性化共刺激分子に対するアゴニストと同時に投与される。いくつかの実施形態では、活性化共刺激分子は、ＣＤ４０、ＣＤ２２６、ＣＤ２８、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、ＣＤ１３７、ＣＤ２７、ＨＶＥＭ、またはＣＤ１２７を含んでもよい。いくつかの実施形態では、活性化共刺激分子に対するアゴニストは、ＣＤ４０、ＣＤ２２６、ＣＤ２８、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、ＣＤ１３７、ＣＤ２７、ＨＶＥＭ、またはＣＤ１２７に結合するアゴニスト抗体である。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、阻害性共刺激分子に対するアンタゴニストと組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、阻害性共刺激分子は、ＣＴＬＡ－４（ＣＤ１５２としても知られる）、ＴＩＭ－３、ＢＴＬＡ、ＶＩＳＴＡ、ＬＡＧ－３、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＩＤＯ、ＴＩＧＩＴ、ＭＩＣＡ／Ｂ、またはアルギナーゼを含んでもよい。いくつかの実施形態では、阻害性共刺激分子に対するアンタゴニストは、ＣＴＬＡ－４、ＴＩＭ－３、ＢＴＬＡ、ＶＩＳＴＡ、ＬＡＧ－３、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＩＤＯ、ＴＩＧＩＴ、ＭＩＣＡ／Ｂ、またはアルギナーゼに結合するアンタゴニスト抗体である。

【０３６４】

いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＣＴＬＡ－４に対するアンタゴニスト（ＣＤ１５２としても公知）、例えば、ブロッキング抗体と組み合わせて投与されてもよい。いく

つかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、イピリムマブ（ＭＤＸ－０１０、ＭＤＸ－１０１、またはＹＥＲＶＯＹ（登録商標）としても公知）と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、トレメリムマブ（チシリムマブまたはＣＰ－６７５，２０６としても公知）と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、Ｂ７－Ｈ３に対するアンタゴニスト（ＣＤ２７６としても公知）、例えば、ブロッキング抗体と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＭＧＡ２７１と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＴＧＦ－ベータに対するアンタゴニスト、例えば、メテリムマブ（ＣＡＴ－１９２としても公知）、フレソリムマブ（ＧＣ１００８としても公知）、またはＬＹ２１５７２９９と組み合わせて投与されてもよい。

【０３６５】

いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＣＤ１３７に対するアゴニスト（ＴＮＦＲＳＦ９、４－１ＢＢまたはＩＬＡとしても公知）、例えば、活性化抗体と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ））またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ウレルマブ（ＢＭＳ－６６３５１３としても公知）と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦ

アンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＣＤ４０に対するアゴニスト、例えば、活性化抗体と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＣＰ－８７０８９３と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＯＸ４０（ＣＤ１３４としても公知）に対するアゴニスト、例えば、活性化抗体と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、抗ＯＸ４０抗体（例えば、ＡｇｏｎＯＸ）と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＣＤ２７に対するアゴニスト、例えば、活性化抗体と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＣＤＸ－１１２７と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＴＩＧＩＴに対するアンタゴニスト、例えば、抗ＴＩＧＩＴ抗体と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、インドールアミン－２，３－

ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）に対するアンタゴニストと組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＩＤＯアンタゴニストは、１－メチル－Ｄ－トリプトファン（１－Ｄ－ＭＴとしても知られる）である。

【０３６６】

いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、がんワクチンと組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、がんワクチンは、ペプチドがんワクチンであり、これは、いくつかの実施形態では、個体化されたペプチドワクチンである。いくつかの実施形態において、ペプチドがんワクチンは、多価長ペプチド、多ペプチド、ペプチドカクテル、ハイブリッドペプチド、またはペプチドパルス樹状細胞ワクチンである（例えば、Ｙａｍａｄａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｓｃｉ，１０４：１４－２１，２０１３を参照されたい）。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、アジュバントと組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＴＬＲアゴニスト、例えば、ポリ－ＩＣＬＣ（ＨＩＬＴＯＮＯＬ（登録商標）としても公知）、ＬＰＳ、ＭＰＬまたはＣｐＧ ＯＤＮを含む処置と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）アルファと組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＩＬ－１と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＨＭＧＢ１と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（

例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＩＬ－１０アンタゴニストと組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＩＬ－４アンタゴニストと組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＩＬ－１３アンタゴニストと組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＨＶＥＭアンタゴニストと組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＩＣＯＳアゴニストと組み合わせて、例えば、ＩＣＯＳ－Ｌ、またはＩＣＯＳに対するアゴニスト抗体の投与によって、投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＣＸ３ＣＬ１を標的する処置と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＣＸＣＬ９を標的する処置と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＣＸＣＬ１０を標的する処置と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニ

スト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＣＣＬ５を標的する処置と組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、ＬＦＡ－１またはＩＣＡＭ１アゴニストと組み合わせて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））は、セレクチン（Ｓｅｌｅｃｔｉｎ）アゴニストと組み合わせて投与されてもよい。

【０３６７】

化学療法剤は、投与される場合、通常、その結果分かった投薬量、または必要に応じて、薬物の複合作用もしくは化学療法剤の投与に帰せられる負の副作用に起因して低下した投薬量で投与される。かかる化学療法剤の調製及び投薬スケジュールは、製造業者の指示に従ってまたは当業者によって経験的に決定されるように使用され得る。化学療法剤がパクリタキセルである場合、好ましくは、それは、約１３０ｍｇ／ｍ^2～２００ｍｇ／ｍ^2（例えば、およそ１７５ｍｇ／ｍ^2）の用量で、例えば、３時間にわたって、３週間毎に投与される。化学療法剤がカルボプラチンである場合、好ましくは、化学療法剤は、患者の先在腎機能または腎機能及び所望の血小板最下点に基づくカルバート式を使用して、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。腎排泄がカルボプラチンの主要な排除経路である。体表面積に基づく経験的な用量計算と比較して、この投薬処方を使用することにより、さもなければ過少投薬（平均以上の腎機能を有する患者において）または過剰投薬（腎機能障害を有する患者において）のいずれかを引き起こし得る処置前の腎機能における患者の差を補償することが可能となる。単剤カルボプラチンを使用する４～６ｍｇ／ｍＬ／分の標的ＡＵＣが、以前に試験された患者において最適な用量範囲を提供するようである。

【０３６８】

上記の治療レジームに加えて、患者は、腫瘍及び／またはがん細胞の外科的除去に供され得る。

【０３６９】

上記で注目されるかかる併用療法は、併用投与（２つ以上の治療剤が同じまたは別個の製剤中に含まれる場合）、ならびに別個の投与であって、この場合、ＶＥＧＦアンタゴニスト及び／またはＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト、または血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））の投与が、追加の治療剤（複数可）の投与の前、それと同時、及び／またはそれに続いて生じ得る、別個の投与を包含する。一実施形態では、ＶＥＧＦアンタゴニスト及び／またはＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト、または血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））の投与、ならびに追加の治療剤の投与は、互いに約１か月以内、または約１週間、２週間、もしくは３週間以内、または約１日、２日、３日、４日、５日、もしくは６日以内に行う。

【０３７０】

ＶＥＧＦアンタゴニストまたはＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストのいずれかが抗体（例

えば、ベバシズマブまたはアテゾリズマブ）である実施形態において、投与される抗体は、裸の抗体であってもよい。投与されるＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ベバシズマブなどの抗ＶＥＧＦ抗体）及び／またはＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、アテゾリズマブなどのＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト）は、細胞毒性剤に抱合され得る。好ましくは、抱合されるか、及び／またはそれが結合する抗原は、細胞によって取り込まれ、抱合体が結合するがん細胞の殺滅におけるその治療有効性の増大をもたらす。好ましい実施形態では、細胞毒性剤は、がん細胞中の核酸を標的化するか、またはそれに干渉する。かかる細胞毒性剤の例には、マイタンシノイド、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挙げられる。

【０３７１】

本明細書に記載の方法で利用される組成物は、任意の好適な方法によって投与され得、これらの方法としては、例えば、静脈内に、筋肉内に、皮下に、皮内に、経皮的に、動脈内に、腹腔内に、病変内に、頭蓋内に、関節内に、前立腺内に、胸膜内に、気管内に、髄腔内に、鼻腔内に、膣内に、直腸内に、局所的に、腫瘍内に、腹膜に、結膜下に、小胞内に、粘膜に、心膜内に、臍帯内に、眼内に、眼窩内に、経口的に、局所的に、経皮的に、硝子体内に（例えば、硝子体内注射により）、非経口的に、点眼により、吸入により、注射により、移植により、注入により、持続注入により、標的細胞を直接的に浸す局所灌流により、カテーテルにより、洗浄により、クリームに入れて、または脂質組成物に入れて投与することが挙げられる。本明細書に記載の方法で利用される組成物はまた、全身または局所投与され得る。投与方法は、様々な因子（例えば、投与される化合物または組成物、及び処置される状態、疾患、または障害の重症度）に応じて多様であり得る。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストは、静脈内、筋肉内、皮下、局所的、経口的、経皮的、腹腔内、眼窩内、埋め込みによって、吸入によって、髄腔内、脳室内、または鼻腔内に投与される。いくつかの実施形態において、多標的チロシンキナーゼ阻害剤は経口投与される。投薬は、投与が短期であるかまたは長期であるかに部分的には応じて、任意の適切な経路により、例えば、静脈内または皮下注射などの注射によるものであってよい。単回または様々な時点にわたる複数回投与、ボーラス投与、及びパルス注入を含むがこれらに限定されない、様々な投薬スケジュールが本明細書で企図される。

【０３７２】

ＩＶ．組成物及び薬学的製剤

一態様では、本発明は、本発明のバイオマーカーが、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法から利益を得る場合がある、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を同定するために用いられ得るという発見に部分的には基づく。別の態様では、本発明は、本発明のバイオマーカーが、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））を含む抗がん療法から利益を得る場合がある、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を同定するために用いられ得るという発見に部分的には基づく。これらの薬剤及びそれらの組み合わせは、例えば、本明細書、例えば、上記のセクションＩＩ及びＩＩＩに記載の任意の方法の一部として、がんの処置に有用である。任意の適切なＶＥＧＦアンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト、及び／または血管新生阻害剤が、本明細書に記載の方法及びアッセイにおいて使用され得る。本発明の方法及びアッセイにおける使用に適切な非限定的な例が下にさらに記載される。

【０３７３】

Ａ．例示的なＶＥＧＦアンタゴニスト

ＶＥＧＦアンタゴニストとしては、ＶＥＧＦと結合するか、ＶＥＧＦ発現レベルを低減するか、またはＶＥＧＦの生物活性を中和するか、遮断するか、阻害するか、無効化する

か、低減するか、もしくは干渉し得る任意の分子が挙げられる。例示的なヒトＶＥＧＦは、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔアクセッション番号Ｐ１５６９２、Ｇｅｎｅ　ＩＤ（ＮＣＢＩ）：７４２２として示される。

【０３７４】

いくつかの事例では、ＶＥＧＦアンタゴニストは抗ＶＥＧＦ抗体である。いくつかの実施形態において、抗ＶＥＧＦ抗体は、「ｒｈｕＭａｂ　ＶＥＧＦ」または「ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標）」としても知られるベバシズマブである。ベバシズマブは、Ｐｒｅｓｔａら（Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５７：４５９３－４５９９，１９９７）に従って生成される組換えヒト化抗ＶＥＧＦモノクローナル抗体である。これは、変異型ヒトＩｇＧ１フレームワーク領域と、ヒトＶＥＧＦのその受容体への結合を遮断するマウス抗ｈＶＥＧＦモノクローナル抗体Ａ．４．６．１由来の抗原結合相補性決定領域とを含む。フレームワーク領域の大部分を含む、ベバシズマブのアミノ酸配列の約９３％が、ヒトＩｇＧ１から誘導され、配列の約７％が、マウス抗体Ａ４．６．１から誘導される。ベバシズマブは、分子量が約１４９，０００ダルトンであり、グリコシル化される。ベバシズマブ及び他のヒト化抗ＶＥＧＦ抗体は、さらに、２００５年２月２６日に発行された米国特許第６，８８４，８７９号に記載されており、その開示は、参照により明示的に本明細書に組み込まれる。追加の好ましい抗体としては、ＰＣＴ出願公開第ＷＯ２００５／０１２３５９号に記載されているＧ６またはＢ２０シリーズ抗体（例えば、Ｇ６－３１、Ｂ２０－４．１）が挙げられる。さらなる好ましい抗体については、米国特許第７，０６０，２６９号、同第６，５８２，９５９号、同第６，７０３，０２０号；同第６，０５４，２９７号；ＷＯ９８／４５３３２；ＷＯ９６／３００４６；ＷＯ９４／１０２０２；ＥＰ０６６６８６８Ｂ１；米国特許出願公開第２００６００９３６０号、同第２００５０１８６２０８号、同第２００３０２０６８９９号、同第２００３０１９０３１７号、同第２００３０２０３４０９号、及び同第２００５０１１２１２６；ならびにＰｏｐｋｏｖ　ｅｔ　ａｌ．，（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　２８８：１４９－１６４（２００４）を参照されたい。他の好ましい抗体としては、残基Ｆ１７、Ｍ１８、Ｄ１９、Ｙ２１、Ｙ２５、Ｑ８９、１９１、Ｋ１０１、Ｅ１０３、及びＣ１０４を含むか、またはあるいは残基Ｆ１７、Ｙ２１、Ｑ２２、Ｙ２５、Ｄ６３、１８３、及びＱ８９を含むヒトＶＥＧＦ上の機能的エピトープに結合する抗体が挙げられる。

【０３７５】

他の事例では、ＶＥＧＦアンタゴニストは、抗ＶＥＧＦＲ２抗体または関連する分子（例えば、ラムシルマブ、タニビルマブ、アフリベルセプト）；抗ＶＥＧＦＲ１抗体または関連する分子（例えば、イクルクマブ、アフリベルセプト（ＶＥＧＦ　Ｔｒａｐ－Ｅｙｅ；ＥＹＬＥＡ（登録商標））、またはジブ－アフリベルセプト（ｚｉｖ－ａｆｌｉｂｅｒｃｅｐｔ）（ＶＥＧＦ　Ｔｒａｐ；ＺＡＬＴＲＡＰ（登録商標））；二重特異性ＶＥＧＦ抗体（例えば、ＭＰ－０２５０、バヌシズマブ（ＶＥＧＦ－ＡＮＧ２）、またはＵＳ２００１／０２３６３８８に開示されている二重特異性抗体）；抗ＶＥＧＦアーム、抗ＶＥＧＦＲ１アーム、及び抗ＶＥＧＦＲ２アームのうちの２つの組み合わせを含む二重特異性抗体；抗ＶＥＧＦＡ抗体（例えば、ベバシズマブ、セバシズマブ）；抗ＶＥＧＦＢ抗体；抗ＶＥＧＦＣ抗体（例えば、ＶＧＸ－１００）、抗ＶＥＧＦＤ抗体；または非ペプチド小分子ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、パゾパニブ、アキシチニブ、バンデタニブ、スチバーガ、カボザンチニブ、レンバチニブ、ニンテダニブ、オランチニブ、テラチニブ、ドビチニブ、セジラニブ、モテサニブ、スルファチニブ、アパチニブ、フォレチニブ、ファミチニブ、またはチボザニブ）である。

【０３７６】

上記に列挙される実施形態のいずれかにおける使用のための、そのようなＶＥＧＦアンタゴニスト抗体または本明細書に記載される他の抗体（例えば、ＶＥＧＦ発現レベルの検出のための抗ＶＥＧＦ抗体）は、以下のサブセクションＣのセクションｉ－ｖｉｉに記載される特徴のいずれかを、単独または組み合わせで有し得ることが明示的に企図される。

【０３７７】

Ｂ．例示的なＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト

ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストとしては、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が挙げられる。ＰＤ－１（プログラム死１）は、当該技術分野において「プログラム細胞死１」、「ＰＤＣＤ１」、「ＣＤ２７９」、及び「ＳＬＥＢ２」とも称される。例示的なヒトＰＤ－１は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔアクセッション番号Ｑ１５１１６に示される。ＰＤ－Ｌ１（プログラム死リガンド１）は、当該技術分野において「プログラム細胞死１リガンド１」、「ＰＤＣＤ１ＬＧ１」、「ＣＤ２７４」、「Ｂ７－Ｈ」、及び「ＰＤＬ１」とも称される。例示的なヒトＰＤ－Ｌ１は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔアクセッション番号Ｑ９ＮＺＱ７．１に示される。ＰＤ－Ｌ２（プログラム死リガンド２）は、当該技術分野において「プログラム細胞死１リガンド２」、「ＰＤＣＤ１ＬＧ２」、「ＣＤ２７３」、「Ｂ７－ＤＣ」、「Ｂｔｄｃ」、及び「ＰＤＬ２」とも称される。例示的なヒトＰＤ－Ｌ２は、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔアクセッション番号Ｑ９ＢＱ５１に示されている。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、及びＰＤ－Ｌ２は、ヒトＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、及びＰＤ－Ｌ２である。ＰＤ－１軸結合アンタゴニストは、いくつかの事例において、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、またはＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストであってもよい。

【０３７８】

（ｉ）ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト

いくつかの事例では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１の、そのリガンド結合パートナーのうちの１つ以上への結合を阻害する。他の事例では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１のＰＤ－１への結合を阻害する。さらに他の事例では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１のＢ７－１への結合を阻害する。いくつかの事例では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１のＰＤ－１及びＢ７－１両方への結合を阻害する。いくつかの事例では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは抗体である。いくつかの事例において、抗体は、以下からなる群より選択される：ＭＰＤＬ３２８０Ａ（アテゾリズマブ）、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、及びＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）。

【０３７９】

いくつかの事例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの事例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、Ｆａｂ、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、及び$(Fab')_2$断片からなる群から選択される抗体断片である。いくつかの事例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒト化抗体である。いくつかの事例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒト抗体である。いくつかの事例では、本明細書に記載される抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒトＰＤ－Ｌ１に結合する。いくつかの特定の事例において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブ（ＣＡＳ登録番号：１４２２１８５－０６－５）である。アテゾリズマブ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）は、ＭＰＤＬ３２８０Ａとしても公知である。

【０３８０】

いくつかの事例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＨＶＲ－Ｈ１、ＨＶＲ－Ｈ２、及びＨＶＲ－Ｈ３配列を含む重鎖可変領域（ＨＶＲ－Ｈ）を含み、ここで：

（ａ）ＨＶＲ－Ｈ１配列は、ＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨ（配列番号６２）であり；

（ｂ）ＨＶＲ－Ｈ２配列は、ＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号６３）であり；かつ

（ｃ）ＨＶＲ－Ｈ３配列は、ＲＨＷＰＧＧＦＤＹ（配列番号６４）である。

【０３８１】

いくつかの事例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、さらに、ＨＶＲ－Ｌ１、ＨＶＲ－Ｌ２、及びＨＶＲ－Ｌ３配列を含む軽鎖可変領域（ＨＶＲ－Ｌ）を含み、ここで：

（ａ）ＨＶＲ－Ｌ１配列は、ＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡ（配列番号６５）であり；

（ｂ）ＨＶＲ－Ｌ２配列は、ＳＡＳＦＬＹＳ（配列番号６６）であり；かつ

（ｃ）ＨＶＲ－Ｌ３配列は、ＱＱＹＬＹＨＰＡＴ（配列番号６７）である。

【０３８２】
いくつかの事例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、重鎖及び軽鎖配列を含み、ここで：
（ａ）重鎖可変（ＶＨ）領域配列は、アミノ酸配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＨＷＰＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳ（配列番号６９）を含み；かつ
（ｂ）軽鎖可変（ＶＬ）領域配列は、アミノ酸配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＬＹＨＰＡＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲ（配列番号７０）を含む。

【０３８３】
いくつかの事例では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、重鎖及び軽鎖配列を含み、ここで：
（ａ）この重鎖は、アミノ酸配列：ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＴＦＳＤＳＷＩＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＷＩＳＰＹＧＧＳＴＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＲＨＷＰＧＧＦＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＡＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号７１）を含み；かつ
（ｂ）この軽鎖は、アミノ酸配列：ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＳＴＡＶＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＹＬＹＨＰＡＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７２）を含む。

【０３８４】
いくつかの事例において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、（ａ）配列番号６９に対して、もしくは配列番号６９の配列に対して、少なくとも９５％の配列同一性（例えば、少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むＶＨドメイン；（ｂ）配列番号７０に対して、もしくは配列番号７０の配列に対して、少なくとも９５％の配列同一性（例えば、少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の配列同一性）を有するアミノ酸配列を含むＶＬドメイン；または（ｃ）（ａ）のようなＶＨドメイン及び（ｂ）のようなＶＬドメインを含む。他の事例において、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０、ＭＤＸ－１１０５、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）、及びＭＳＢ００１０７１８Ｃ（アベルマブ）からなる群より選択される。抗体ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０は、国際公開第ＷＯ２０１０／０７７６３４号に記載される抗ＰＤ－Ｌ１である。ＢＭＳ－９３６５５９としても知られるＭＤＸ－１１０５は、国際公開第ＷＯ２００７／００５８７４号に記載される抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）は、国際公開第ＷＯ２０１１／０６６３８９号及び米国公開第２０１３／０３４５５９号に記載される抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体である。本発明の方法に有用な抗ＰＤ－Ｌ１抗体の例、及びその作製方法は、国際公開第ＷＯ２０１０／０７７６３４号、第ＷＯ２００７／００５８７４号、及び第ＷＯ２０１１／０６６３８９号に、また米国特許第８，２１７，１４９号、及び米国公開第２０１３／０３４５５９号にも記載されており、これらは参照により本明細書に援用される。

【０３８５】
（ｉｉ）ＰＤ－１結合アンタゴニスト
いくつかの事例では、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストはＰＤ－１結合アンタゴニストである。例えば、いくつかの事例では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、そのリガンド結合パートナーのうちの１つ以上への結合を阻害する。いくつかの事例では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１のＰＤ－Ｌ１への結合を阻害する。他の事例では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１のＰＤ－Ｌ２への結合を阻害する。さらに他の事例では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１のＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２両方への結合を阻害する。いくつかの事例では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは抗体である。いくつかの事例において、抗体は、以下からなる群より選択される：ＭＤＸ－１１０６（ニボルマブ）、ＭＫ－３４７５（ペンブロリズマブ）、ＣＴ－０１１（ピディリズマブ）、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、及びＢＧＢ－１０８。いくつかの事例では、ＰＤ－１結合アンタゴニストはＦｃ融合タンパク質である。例えば、いくつかの事例において、Ｆｃ－融合タンパク質は、ＡＭＰ－２２４である。
【０３８６】
さらなる態様では、本発明は、医薬品の製造または調製におけるＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストの使用を提供する。一実施形態では、医薬品は、がんの処置用である。さらなる実施形態では、医薬は、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））を処置する方法であって、がんに罹患している患者に対して有効量の医薬を投与することを包含する方法における使用のためのものである。１つのかかる実施形態では、本方法は、例えば、以下に記載のような、有効量の少なくとも１つの追加の治療剤を個体に投与することをさらに包含する。
【０３８７】
いくつかの実施形態において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１のそのリガンド結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の態様では、ＰＤ－１リガンド結合パートナーはＰＤ－Ｌ１及び／またはＰＤ－Ｌ２である。別の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１のその結合リガンドへの結合を阻害する分子である。特定の態様では、ＰＤ－Ｌ１結合パートナーはＰＤ－１及び／またはＢ７－１である。別の実施形態では、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ２のそのリガンド結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の態様では、ＰＤ－Ｌ２結合リガンドパートナーはＰＤ－１である。アンタゴニストは、抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、またはオリゴペプチドであってもよい。
【０３８８】
いくつかの実施形態では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、例えば、以下に記載のような、抗ＰＤ－１抗体（例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体）である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＭＤＸ－１１０６（ニボルマブ）、ＭＫ－３４７５（ペンブロリズマブ）、ＣＴ－０１１（ピディリズマブ）、ＭＥＤＩ－０６８０（ＡＭＰ－５１４）、ＰＤＲ００１、ＲＥＧＮ２８１０、及びＢＧＢ－１０８からなる群より選択される。ＭＤＸ－１１０６－０４、ＯＮＯ－４５３８、ＢＭＳ－９３６５５８、またはニボルマブとしても知られるＭＤＸ－１１０６は、ＷＯ２００６／１２１１６８に記載されている抗ＰＤ－１抗体である。ペンブロリズマブまたはランブロリズマブとしても知られるＭＫ－３４７５は、ＷＯ２００９／１１４３３５に記載されている抗ＰＤ－１抗体である。ｈＢＡＴ、ｈＢＡＴ－１、またはピディリズマブとしても知られるＣＴ－０１１は、ＷＯ２００９／１０１６１１に記載されている抗ＰＤ－１抗体である。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のＦｃ領域）に融合したＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２の細胞外またはＰＤ－１結合部分を含むイムノアドヘシン）である。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１結合アンタゴニストはＡＭＰ－２２４である。Ｂ７－ＤＣＩｇとしても知られるＡ

ＭＰ－２２４は、ＷＯ２０１０／０２７８２７及びＷＯ２０１１／０６６３４２に記載されているＰＤ－Ｌ２－Ｆｃ融合可溶性受容体である。

【０３８９】

いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体はＭＤＸ－１１０６である。「ＭＤＸ－１１０６」の代替名には、ＭＤＸ－１１０６－０４、ＯＮＯ－４５３８、ＢＭＳ－９３６５５８、及びニボルマブが挙げられる。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ（ＣＡＳ登録番号９４６４１４－９４－４）である。またさらなる実施形態において、配列番号７３由来の重鎖可変領域アミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び／または配列番号７４由来の軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、を含む単離された抗ＰＤ－１抗体が提供される。

【０３９０】

またさらなる実施形態において、重鎖及び／または軽鎖配列を含む、単離された抗ＰＤ－１抗体が提供され、ここで：

（ａ）重鎖配列は、重鎖配列：ＱＶＱＬＶＥＳＧＧＧＶＶＱＰＧＲＳＬＲＬＤＣＫＡＳＧＩＴＦＳＮＳＧＭＨＷＶＲＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＶＩＷＹＤＧＳＫＲＹＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＲＤＮＳＫＮＴＬＦＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＡＴＮＤＤＹＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＫＴＹＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＳＫＹＧＰＰＣＰＰＣＰＡＰＥＦＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＱＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＧＬＰＳＳＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＱＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＲＬＴＶＤＫＳＲＷＱＥＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＬＧＫ（配列番号７３）に対して少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を有し、そして

（ｂ）軽鎖配列は、軽鎖配列：ＥＩＶＬＴＱＳＰＡＴＬＳＬＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＳＳＹＬＡＷＹＱＱＫＰＧＱＡＰＲＬＬＩＹＤＡＳＮＲＡＴＧＩＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＥＰＥＤＦＡＶＹＹＣＱＱＳＳＮＷＰＲＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号７４）に対して少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、または１００％の配列同一性を有する。

【０３９１】

上記に列挙される実施形態のいずれかにおける使用のためのそのようなＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト抗体（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＰＤ－１抗体、及び抗ＰＤ－Ｌ２抗体）または本明細書に記載される他の抗体（例えば、ＰＤ－Ｌ１発現レベルの検出のための抗ＰＤ－Ｌ１抗体）が、以下のサブセクションＣのセクションｉ－ｖｉｉに記載される特徴のいずれかを、単独または組み合わせで有し得ることが明示的に企図される。

【０３９２】

Ｃ．抗体

ｉ．抗体親和性

特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＰＤ－１抗体）は、≦１μＭ、≦１００ｎＭ、≦１０ｎＭ、≦１ｎＭ、≦０．１ｎＭ、≦０．０１ｎＭ、または≦０．００１ｎＭ（例えば、10^{-8}Ｍ以下、例えば、10^{-8}Ｍから10^{-13}Ｍ、例えば、10^{-9}Ｍから10^{-13}Ｍ）とい

う解離定数（Ｋｄ）を有する。

【０３９３】

一実施形態では、Ｋｄは、放射性標識抗原結合アッセイ（ＲＩＡ）によって測定される。一実施形態では、ＲＩＡは、目的の抗体及びその抗原のＦａｂバージョンを用いて行われる。例えば、抗原に対するＦａｂの溶液結合親和性は、未標識抗原の一連の滴定の存在下で、Ｆａｂを最小濃度の（^{125}Ｉ）標識抗原と平衡化し、その後抗Ｆａｂ抗体コーティングプレートと結合した抗原を捕捉することによって測定される（例えば、Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９３：８６５－８８１，１９９９を参照されたい）。アッセイのための条件を確立するために、ＭＩＣＲＯＴＩＴＥＲ（登録商標）マルチウェルプレート（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を、５０ｍＭの炭酸塩（ｐＨ９．６）中５μｇ／ｍｌの捕捉用抗Ｆａｂ抗体（Ｃａｐｐｅｌ Ｌａｂｓ）で一晩コーティングし、続いて、室温（約２３℃）で２～５時間、ＰＢＳ中２％（ｗ／ｖ）のウシ血清アルブミンによってブロッキングする。非吸着性のプレート（Ｎｕｎｃ番号＃２６９６２０）中で、１００ｐＭまたは２６ｐＭ［^{125}Ｉ］－抗原を、目的とするＦａｂの段階希釈液と混合する（例えば、Ｐｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５７：４５９３－４５９９（１９９７）における抗ＶＥＧＦ抗体、Ｆａｂ－１２の評価と一致）。次に、目的とするＦａｂを一晩インキュベートするが、このインキュベーションは、平衡が達成されることを確実にするために、より長い期間（例えば、約６５時間）継続し得る。その後、混合物を、室温でのインキュベーション（例えば、１時間）のため、捕捉プレートに移す。次に、溶液を除去し、プレートを、ＰＢＳ中０．１％のポリソルベート２０（ＴＷＥＥＮ－２０（登録商標））で８回洗浄する。プレートが乾燥したら、１５０μｌ／ウェルのシンチラント（ＭＩＣＲＯＳＣＩＮＴ－２０（商標）；Ｐａｃｋａｒｄ）を添加し、プレートを１０分間ＴＯＰＣＯＵＮＴ（商標）ガンマカウンター（Ｐａｃｋａｒｄ）で計数する。２０％以下の最大結合を付与する各Ｆａｂの濃度を競合結合アッセイにおける使用のために選択する。

【０３９４】

別の実施形態に従うと、Ｋｄは、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）表面プラズモン共鳴アッセイを使用して測定される。例えば、ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－２０００またはＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）－３０００（ＢＩＡｃｏｒｅ，Ｉｎｃ．，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）を使用するアッセイは、固定化抗原ＣＭ５チップを約１０応答単位（ＲＵ）で用いて２５℃で行われる。一実施形態では、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサチップ（ＣＭ５，ＢＩＡＣＯＲＥ，Ｉｎｃ．）を、供給業者の指示に従ってＮ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）－カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）及びＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）を用いて活性化する。抗原をｐＨ４．８の１０ｍＭの酢酸ナトリウムによって５μｇ／ｍｌ（約０．２μＭ）に希釈した後、５μｌ／分の流量で注射し、カップリングされたタンパク質の約１０応答単位（ＲＵ）を達成する。抗原の注射に続いて、１Ｍのエタノールアミンを注射して、未反応基を遮断する。動態測定のために、Ｆａｂの２倍段階希釈液（０．７８ｎＭ～５００ｎＭ）を、０．０５％ポリソルベート２０（ＴＷＥＥＮ－２０（商標））界面活性剤を含むＰＢＳ（ＰＢＳＴ）中、２５℃で、およそ２５μＬ／分の流速で注射する。会合速度（k_{on}）及び解離速度（k_{off}）を、単純な１対１Ｌａｎｇｍｕｉｒ結合モデル（ＢＩＡＣＯＲＥ（登録商標）Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｓｏｆｔｗａｒｅ第３．２版）を使用して、会合センサグラム及び解離センサグラムを同時にあてはめることによって、算出する。平衡解離定数（Ｋｄ）をk_{off}／k_{on}比として計算する。例えば、Ｃｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２９３：８６５－８８１（１９９９）を参照されたい。上記表面プラズモン共鳴アッセイによるオンレートが$10^{6}M^{-1}s^{-1}$を上回る場合、オンレートは、ストップトフローを備えた分光光度計（Ａｖｉｖ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）、または撹拌キュベットを備えた８０００シリーズＳＬＭ－ＡＭＩＮＣＯ（商標）分光光度計（ＴｈｅｒｍｏＳｐｅｃｔｒｏｎｉｃ）等の分光計で測定される場合に、増加する抗原濃度の存在下で、２５℃で、ＰＢＳ中２０ｎＭの抗－抗原抗体（Ｆａｂ型）（ｐＨ７．２）の蛍光発光強度（励起＝

２９５ｎｍ、発光＝３４０ｎｍ、１６ｎｍ帯域通過）の増加または減少を測定する蛍光消光技術を使用して決定することができる。

【０３９５】

ｉｉ．抗体断片

特定の実施形態では、本明細書に提供される抗体（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体または抗ＰＤ－１抗体）は、抗体断片である。抗体断片には、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆａｂ’－ＳＨ、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、及びｓｃＦｖ断片、ならびに以下に記載される他の断片が含まれるが、これらに限定されない。特定の抗体断片に関する概説については、Ｈｕｄｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４，２００３）を参照されたい。ｓｃＦｖ断片に関する概説については、例えば、ＰｌｕｃｋｔｈｕｎのＴｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ　ａｎｄ　Ｍｏｏｒｅ　ｅｄｓ．，（Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ），ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）を参照されたい。また、ＷＯ９３／１６１８５；及び米国特許第５，５７１，８９４号及び同第５，５８７，４５８号も参照されたい。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含み、インビボ半減期が増大したＦａｂ及びＦ（ａｂ’）$_2$断片の考察については、米国特許第５，８６９，０４６号を参照されたい。

【０３９６】

ダイアボディは、二価であってもまたは二重特異性であってもよい、２つの抗原結合部位を有する抗体フラグメントである。例えば、ＥＰ４０４，０９７、ＷＯ１９９３／０１１６１、Ｈｕｄｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４　，２００３，及びＨｏｌｌｉｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９０：６４４４－６４４８　，１９９３を参照されたい。トリアボディ（Ｔｒｉａｂｏｄｉｅｓ）及びテトラボディ（ｔｅｔｒａｂｏｄｉｅｓ）はまた、Ｈｕｄｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，（Ｎａｔ．Ｍｅｄ．９：１２９－１３４　，２００３）にも記載される。

【０３９７】

単一ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全てもしくは一部、または軽鎖可変ドメインの全てもしくは一部を含む、抗体フラグメントである。特定の実施形態では、単一ドメイン抗体は、ヒト単一ドメイン抗体である（Ｄｏｍａｎｔｉｓ，Ｉｎｃ．，Ｗａｌｔｈａｍ，ＭＡ；例えば、米国特許第６，２４８，５１６Ｂ１号を参照されたい）。

【０３９８】

抗体断片は、公知の方法に従う、インタクトな抗体のタンパク分解、ならびに組換え宿主細胞（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉまたはファージ）の産生を含むが、これらに限定されない、様々な技術によって作製され得る。

【０３９９】

ｉｉｉ．キメラ抗体及びヒト化抗体

特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＰＤ－１抗体）は、キメラ抗体である。特定のキメラ抗体は、例えば、米国特許第４，８１６，５６７号；及びＭｏｒｒｉｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１－６８５５，１９８４）に記載されている。一例では、キメラ抗体は、非ヒト可変領域（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、または非ヒト霊長類、例えばサルに由来する可変領域）及びヒト定常領域を含む。さらなる例では、キメラ抗体は、クラスまたはサブクラスが親抗体のクラスまたはサブクラスから変化した「クラススイッチ」抗体である。キメラ抗体には、その抗原結合フラグメントが含まれる。

【０４００】

特定の実施形態において、キメラ抗体はヒト化抗体である。典型的には、非ヒト抗体は、非ヒト親抗体の特異性及び親和性を保持しながら、ヒトに対する免疫原性を低減させるために、ヒト化される。一般に、ヒト化抗体は、ＨＶＲ、例えば、ＣＤＲ（またはその一部）が非ヒト抗体に由来し、及びＦＲ（またはその一部）がヒト抗体配列に由来する１つ

以上の可変ドメインを含む。ヒト化抗体は、任意選択で、ヒト定常領域の少なくとも一部も含むことになる。いくつかの実施形態では、ヒト化抗体中のいくつかのＦＲ残基は、例えば、抗体特異性または親和性を復元または改善するために、非ヒト抗体（例えば、ＨＶＲ残基が由来する抗体）由来の対応する残基で置換される。

【０４０１】

ヒト化抗体及びそれらを作製する方法は、例えば、Ａｌｍａｇｒｏ ａｎｄ Ｆｒａｎｓｓｏｎ，（Ｆｒｏｎｔ．Ｂｉｏｓｃｉ．１３：１６１９－１６３３，（２００８）に概説され、さらに例えば、Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．（Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－３２９，１９８８）；Ｑｕｅｅｎ ｅｔ ａｌ．，（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：１００２９－１００３３，１９８９）；米国特許第５，８２１，３３７号、第７，５２７，７９１号、第６，９８２，３２１号、及び第７，０８７，４０９号；Ｋａｓｈｍｉｒｉ ｅｔ ａｌ．（Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６：２５－３４，２００５）（特異性決定領域（ＳＤＲ）グラフティングを記載する）；Ｐａｄｌａｎ，（Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２８：４８９－４９８，１９９１）（「リサーフェイシング（ｒｅｓｕｒｆａｃｉｎｇ）」を記載する）；Ｄａｌｌ’Ａｃｑｕａ ｅｔ ａｌ．（Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６：４３－６０，２００５）（「ＦＲ シャフリング」を記載する）；Ｏｓｂｏｕｒｎ ｅｔ ａｌ．（Ｍｅｔｈｏｄｓ ３６：６１－６８，２００５）、及びＫｌｉｍｋａ ｅｔ ａｌ．（Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，８３：２５２－２６０，２０００）（ＦＲシャフリングへの「誘導選択」アプローチを記載する）に概説される。

【０４０２】

ヒト化に使用され得るヒトフレームワーク領域には、限定するものではないが：「ベストフィット」法（例えば、Ｓｉｍｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２２９６，１９９３）を参照されたい）を使用して選択されるフレームワーク領域；軽鎖または重鎖可変領域の特定のサブグループのヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域（例えば、Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８９：４２８５，１９９２；及びＰｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５１：２６２３，１９９３を参照されたい）；ヒト成熟（体細胞変異した）フレームワーク領域またはヒト生殖細胞系列フレームワーク領域（例えば、Ａｌｍａｇｒｏ ａｎｄ Ｆｒａｎｓｓｏｎ，Ｆｒｏｎｔ．Ｂｉｏｓｃｉ．１３：１６１９－１６３３，２００８を参照されたい）；ならびにＦＲライブラリのスクリーニングに由来するフレームワーク領域（例えば、Ｂａｃａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７２：１０６７８－１０６８４，１９９７；及びＲｏｓｏｋ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７１：２２６１１－２２６１８，１９９６を参照されたい）が挙げられる。

【０４０３】

ｉｖ．ヒト抗体

特定の実施形態において、本明細書に提供される抗体（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＰＤ－１抗体）は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当該技術分野で公知の種々の技法を使用して産生され得る。ヒト抗体は、一般に、ｖａｎ Ｄｉｊｋ ａｎｄ ｖａｎ ｄｅ Ｗｉｎｋｅｌ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５：３６８－７４，２００１）及びＬｏｎｂｅｒｇ（Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０：４５０－４５９，２００８）に記載される。

【０４０４】

ヒト抗体は、抗原チャレンジに応答して、インタクトなヒト抗体またはヒト可変領域を有するインタクトな抗体を産生するように修飾されたトランスジェニック動物に免疫原を投与することによって調製され得る。かかる動物は、典型的には、内因性免疫グロブリン遺伝子座を置き換えるか、または染色体外に存在するかもしくは動物の染色体内にランダムに組み込まれているヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部を含有する。かかるトランスジェニックマウスにおいて、内因性免疫グロブリン遺伝子座は一般に、不活性化されている。トランスジェニック動物からヒト抗体を得るための方法の概説については、Ｌｏｎｂｅｒｇ，（Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．２３：１１１７－１１２５，２００５）を

参照されたい。また、例えば、米国特許第６，０７５，１８１号及び同第６，１５０，５８４号（ＸＥＮＯＭＯＵＳＥ（商標）技術について記載する）；米国特許第５，７７０，４２９号（ＨＵＭＡＢ（登録商標）技術について記載する）；米国特許第７，０４１，８７０号（Ｋ－Ｍ　ＭＯＵＳＥ（登録商標）技術について記載する）、ならびに米国特許出願公開第ＵＳ２００７／００６１９００号（ＶＥＬＯＣＩＭＯＵＳＥ（登録商標）技術について記載する）も参照されたい。かかる動物により生成されたインタクトな抗体由来のヒト可変領域は、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせることによりさらに修飾されてもよい。

【０４０５】

ヒト抗体は、ハイブリドーマに基づく方法によっても作製され得る。ヒトモノクローナル抗体の産生のためのヒト骨髄腫及びマウス－ヒトヘテロ骨髄腫細胞株が記載されている。例えば、Ｋｏｚｂｏｒ，（Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３３：３００１，１９８４）；Ｂｒｏｄｅｕｒ　ｅｔ　ａｌ．（Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ　Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　ａｎｄ　Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ｐｐ．５１－６３，Ｍａｒｃｅｌ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９８７）；ならびにＢｏｅｒｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４７：８６，１９９１）を参照されたい。ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術を介して生成されるヒト抗体はまた、Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，１０３：３５５７－３５６２，２００６にも記載されている。さらなる方法としては、例えば、米国特許第７，１８９，８２６号（ハイブリドーマ細胞株からのモノクローナルヒトＩｇＭ抗体の産生を記載する）及びＮｉ，（Ｘｉａｎｄａｉ　Ｍｉａｎｙｉｘｕｅ，２６（４）：２６５－２６８，２００６）（ヒト－ヒトハイブリドーマを記載する）に記載されるものが挙げられる。ヒトハイブリドーマ技術（トリオーマ技術）はまた、Ｖｏｌｌｍｅｒｓ　ａｎｄ　Ｂｒａｎｄｌｅｉｎ，（Ｈｉｓｔｏｌｏｇｙ　ａｎｄ　Ｈｉｓｔｏｐａｔｈｏｌｏｇｙ，２０（３）：９２７－９３７，２００５）及びＶｏｌｌｍｅｒｓ　ａｎｄ　Ｂｒａｎｄｌｅｉｎ，（Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ｆｉｎｄｉｎｇｓ　ｉｎ　Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ　ａｎｄ　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２７（３）：１８５－９１，２００５）にも記載されている。

【０４０６】

ヒト抗体は、ヒト由来ファージディスプレイライブラリから選択されるＦｖクローン可変ドメイン配列を単離することによっても生成され得る。次いで、かかる可変ドメイン配列は、所望のヒト定常ドメインと組み合わされてもよい。抗体ライブラリからヒト抗体を選択するための技術は、以下に記載される。

【０４０７】

ｖ．ライブラリ由来抗体

本発明の抗体（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＰＤ－１抗体）は、所望される活性（複数可）を有する抗体についてコンビナトリアルライブラリをスクリーニングすることによって単離され得る。例えば、ファージディスプレイライブラリを生成し、所望の結合特性を保有する抗体に関してかかるライブラリをスクリーニングするための様々な方法が当該技術分野で公知である。そのような方法は、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ　ｅｔ　ａｌ．（Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ１７８：１－３７，Ｏ’Ｂｒｉｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００１）に概説されており、例えば、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ　ｅｔ　ａｌ．（Ｎａｔｕｒｅ　３４８：５５２－５５４，１９９０）、Ｃｌａｃｋｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（Ｎａｔｕｒｅ　３５２：６２４－６２８，１９９１）；Ｍａｒｋｓ　ｅｔ　ａｌ．（Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７，１９９２）；Ｍａｒｋｓ及びＢｒａｄｂｕｒｙ，（Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　２４８：１６１－１７５，Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００３）；Ｓｉｄｈｕ　ｅｔ　ａｌ．（Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３８（２）：２９９－３１０，２００４）；Ｌｅｅ　ｅｔ　ａｌ．（Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３４０（５

）：１０７３－１０９３，２００４）；Ｆｅｌｌｏｕｓｅ，（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １０１（３４）：１２４６７－１２４７２，２００４）；及びＬｅｅ ｅｔ ａｌ．（Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２８４（１－２）：１１９－１３２，２００４）にさらに記載されている。

【０４０８】

特定のファージ提示法において、ＶＨ及びＶＬ遺伝子のレパートリーが、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）により別個にクローニングされ、ファージライブラリ内で無作為に組み換えられ、これがその後、Ｗｉｎｔｅｒ ｅｔ ａｌ．（Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１２：４３３－４５５，１９９４）に記載される抗原結合ファージについてスクリーニングされ得る。ファージは典型的には、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）断片またはＦａｂ断片のいずれかとして抗体断片をディスプレイする。免疫化供給源由来のライブラリは、ハイブリドーマの構築を必要とすることなく、高親和性抗体を免疫原に提供する。あるいは、Ｇｒｉｆｆｉｔｈｓ ｅｔ ａｌ．（ＥＭＢＯ Ｊ，１２：７２５－７３４，１９９３）によって記載されるように、ナイーブレパートリーを、クローニングして（例えば、ヒトから）、いかなる免疫化も伴わずに、広範な非自己抗原及び自己抗原に対する抗体の単一の供給源を提供してもよい。最後に、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ａｎｄ Ｗｉｎｔｅｒ，（Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２７：３８１－３８８，１９９２）に記載されるように、幹細胞からの再編成されていないＶ遺伝子セグメントをクローニングし、ランダム配列を含有するＰＣＲプライマーを使用して高度に可変的なＣＤＲ３領域をコードし、インビトロでの再編成を達成することによってナイーブライブラリを合成的に作製してもよい。ヒト抗体ファージライブラリについて記載する特許公報としては、例えば：米国特許第５，７５０，３７３号、ならびに米国特許公開第２００５／００７９５７４号、同第２００５／０１１９４５５号、同第２００５／０２６６０００号、同第２００７／０１１７１２６号、同第２００７／０１６０５９８号、同第２００７／０２３７７６４号、同第２００７／０２９２９３６号、及び同第２００９／０００２３６０号が挙げられる。

【０４０９】

ヒト抗体ライブラリから単離された抗体または抗体断片は、本明細書でヒト抗体またはヒト抗体断片と見なされる。

【０４１０】

ｖｉ．多重特異性抗体

上記の態様のいずれか１つにおいて、本明細書に提供される抗体（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＰＤ－１抗体）は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体であり得る。多重特異性抗体は、少なくとも２つの異なる部位に対する結合特異性を有するモノクローナル抗体である。特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体である。特定の実施形態において、結合特異性の一方は、ＰＤ－Ｌ１へのものであり、他方は、任意の他の抗原へのものである。特定の実施形態において、結合特異性の一方は、ＶＥＧＦへのものであり、他方は、任意の他の抗原へのものである。特定の実施形態において、二重特異性抗体は、ＰＤ－Ｌ１の２つの異なるエピトープに結合し得る。特定の実施形態では、二重特異性抗体は、ＶＥＧＦの２つの異なるエピトープに結合し得る。二重特異性抗体を使用して、ＰＤ－Ｌ１またはＶＥＧＦを発現する細胞に細胞毒性剤を局所化してもよい。二重特異性抗体は、完全長抗体または抗体断片として調製され得る。

【０４１１】

多重特異性抗体を作製するための技術としては、異なる特異性を有する２つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖対の組換え同時発現（Ｍｉｌｓｔｅｉｎ ａｎｄ Ｃｕｅｌｌｏ，Ｎａｔｕｒｅ ３０５：５３７，１９８３），ＷＯ ９３／０８８２９及びＴｒａｕｎｅｃｋｅｒ ｅｔ ａｌ．ＥＭＢＯ Ｊ．１０：３６５５，１９９１を参照されたい）及び“ｋｎｏｂ－ｉｎ－ｈｏｌｅ”ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ（例えば、米国特許第５，７３１，１６８号を参照されたい）が挙げられるが、これらに限定されない。多重特異性抗体はまた、抗体Ｆｃヘテロ二量体分子を作製するために静電式ステアリング効果を操作すること（

例えば、ＷＯ２００９／０８９００４Ａ１を参照されたい）；２つ以上の抗体または断片を架橋すること（例えば、米国特許第４，６７６，９８０号及びＢｒｅｎｎａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２２９：８１（１９８５）を参照のこと）；二重特異性抗体を作製するためのロイシンジッパーを使用すること（例えば、Ｋｏｓｔｅｌｎｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８（５）：１５４７－１５５３，１９９２を参照されたい）；二重特異性抗体断片を作製するための「ダイアボディ」技術を使用すること（例えば、Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８，１９９３を参照されたい）；及び一本鎖Ｆｖ（ｓＦｖ）二量体を使用すること（例えば、Ｇｒｕｂｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５２：５３６８，１９９４）；ならびに例えば、Ｔｕｔｔ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：６０，１９９１に記載される三重特異性抗体を調製することによっても作製され得る。

【０４１２】

「オクトパス抗体」を含む３つ以上の機能的抗原結合部位を有する操作された抗体も、本明細書に含まれる（例えば、ＵＳ２００６／００２５５７６Ａ１を参照されたい）。

【０４１３】

本明細書の抗体または断片としては、ＰＤ－Ｌ１及び別の異なる抗原に結合する抗原結合部位を含む「二重作用Ｆａｂ」または「ＤＡＦ」も含まれる。本明細書の抗体または断片にはまた、ＶＥＧＦ及び別の異なる抗原に結合する抗原結合部位を含むＤＡＦも含まれる。

【０４１４】

ｖｉｉ．抗体変異型

特定の実施形態において、本発明の抗体（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、及び抗ＰＤ－１抗体）のアミノ酸配列変異型が企図される。例えば、抗体の結合親和性及び／または他の生物学的特性を改善することが望ましい場合がある。抗体のアミノ酸配列変異型は、抗体をコードするヌクレオチド配列中に適切な修飾を導入することによるか、またはペプチド合成により調製され得る。かかる修飾としては、例えば、抗体のアミノ酸配列内における、残基からの欠失、及び／または残基への挿入、及び／または残基の置換が挙げられる。最終構築物に到達するように、欠失、挿入、及び置換を任意に組み合わせてもよいが、但し、その最終構築物が、所望の特徴、例えば、抗原結合性を有することを条件とする。

【０４１５】

ａ．置換、挿入、及び欠失変異型

特定の実施形態では、１つ以上のアミノ酸置換を有する抗体変異型が提供される。置換変異原性のための目的の部位は、ＨＶＲ及びＦＲを含む。保存的置換は、表１７の「好ましい置換」という見出しの下に示される。より実質的な変化は、表１７の「例示的な置換」という見出しの下に示され、アミノ酸側鎖クラスを参照して以下にさらに記載される。アミノ酸置換は、目的の抗体中に導入され得、その産物は、所望の活性、例えば、保持／改善された抗原結合、減少した免疫原性、または改善されたＡＤＣＣもしくはＣＤＣについてスクリーニングされ得る。

表１７．例示的な好ましいアミノ酸置換

元の残基	例示的な置換	好ましい置換
Ａｌａ（Ａ）	Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ	Ｖａｌ
Arg(R)	Lys、Gln、Asn	Lys
Asn(N)	Gln、His、Asp、Lys、Arg	Gln
Asp(D)	Glu、Asn	Glu
Cys(C)	Ser、Ala	Ser
Gln(Q)	Asn、Glu	Asn
Glu(E)	Asp、Gln	Asp
Gly(G)	Ala	Ala
His(H)	Asn、Gln、Lys、Arg	Arg
Ile(I)	Leu、Val、Met、Ala、Phe、ﾉﾙﾛｲｼﾝ	Leu
Leu(L)	ﾉﾙﾛｲｼﾝ、Ile、Val、Met、Ala、Phe	Ile
Lys(K)	Arg、Gln、Asn	Arg
Met(M)	Leu、Phe、Ile	Leu
Phe(F)	Trp、Leu、Val、Ile、Ala、Tyr	Tyr
Pro(P)	Ala	Ala
Ser(S)	Thr	Thr
Thr(T)	Val、Ser	Ser
Trp(W)	Tyr、Phe	Tyr
Tyr(Y)	Trp、Phe、Thr、Ser	Phe
Val(V)	Ile、Leu、Met、Phe、Ala、ﾉﾙﾛｲｼﾝ	Leu

【０４１６】
アミノ酸は、一般的な側鎖特性に従って群分けされ得る：
（１）疎水性：ノルロイシン、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ；
（２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ、
（３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ、
（４）塩基性：Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ、
（５）鎖配向に影響を及ぼす残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ、
（６）芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ。
【０４１７】
非保存的置換は、これらのクラスのうちの１つのメンバーを別のクラスと交換することを伴う。
【０４１８】
ある種類の置換型変異型は、親抗体（例えば、ヒト化抗体またはヒト抗体）の１つ以上の超可変領域残基を置換することを伴う。一般に、さらなる研究のために選択される得られた変異型（複数可）は、親抗体と比べて、特定の生物学的特性（例えば、親和性の増加及び／または免疫原性の低減）における変更（例えば、改善）を有し、及び／または実質的に保持された親抗体の特定の生物学的特性を有することになる。例示的な置換型変異型は、例えば、本明細書に記載の技術などのファージディスプレイに基づく親和性成熟技術を使用して簡便に生成され得る親和性成熟抗体である。要するに、１つ以上のＨＶＲ残基が変異され、変異型抗体がファージにディスプレイされ、特定の生物活性（例えば、結合

親和性）についてスクリーニングされる。

【０４１９】

改変（例えば、置換）は、ＨＶＲにおいて、例えば抗体親和性を改善するために行われ得る。そのような改変は、ＨＶＲ「ホットスポット」、すなわち、体細胞成熟プロセス中に高頻度で変異を受けるコドンによってコードされる残基（例えば、Ｃｈｏｗｄｈｕｒｙ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２０７：１７９－１９６，２００８）を参照されたい）、及び／または抗原と接触する残基内で行われ得、結果として得られる変異型ＶＨまたはＶＬが結合親和性について試験される。二次ライブラリを構築し、それから再選択することによる親和性成熟は、例えば、Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ　ｅｔ　ａｌ．（Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ１７８：１－３７，Ｏ’Ｂｒｉｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，ＮＪ，２００１）に記載されている。親和性成熟のいくつかの実施形態では、多様な方法（例えば、エラープローンＰＣＲ、鎖シャフリング、またはオリゴヌクレオチド指向性変異誘発）のいずれかによって、成熟のために選択される可変遺伝子に多様性が導入される。次いで、二次ライブラリが創出される。次いで、ライブラリをスクリーニングして、所望の親和性を有する任意の抗体変異型を同定する。多様性を導入する別の方法は、いくつかのＨＶＲ残基（例えば、一度に４～６つの残基）が無作為化されるＨＶＲ指向手法を伴う。抗原結合に関与するＨＶＲ残基は、例えば、アラニンスキャニング変異誘発またはモデリングを使用して、特異的に特定され得る。特に、ＣＤＲ－Ｈ３及びＣＤＲ－Ｌ３が標的化されることが多い。

【０４２０】

特定の実施形態において、置換、挿入、または欠失は、かかる改変が抗体の抗原に結合する能力を実質的に低減させない限り、１つ以上のＨＶＲ内で生じ得る。例えば、結合親和性を実質的に低減しない保存的改変（例えば、本明細書に提供されるような保存的置換）がＨＶＲ内で行われ得る。かかる改変は、例えば、ＨＶＲ内の抗原接触残基の外側であってもよい。上で提供される変異型ＶＨ及びＶＬ配列のある特定の実施形態では、各ＨＶＲは、改変されていないか、または１つ、２つ、もしくは３つ以下のアミノ酸置換を有するかのいずれかである。

【０４２１】

突然変異誘発のために標的化され得る抗体の残基または領域の特定に有用な方法は、Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍ　ａｎｄ　Ｗｅｌｌｓ（Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４４：１０８１－１０８５，１９８９）によって説明されている「アラニンスキャニング突然変異誘発」と呼ばれる。この方法では、標的残基の残基または基（例えば、Ａｒｇ、Ａｓｐ、Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、及びＧｌｕなどの荷電残基）を特定し、中性または負に荷電されたアミノ酸（例えば、アラニンまたはポリアラニン）で置き換え、抗体の抗原との相互作用が影響を受けたか否かを決定する。さらなる置換は、最初の置換に対する機能感受性を示すアミノ酸位置に導入され得る。あるいは、または加えて、抗原－抗体複合体の結晶構造は、抗体と抗原との間の接触点を同定する。かかる接触残基及び隣接する残基は置換の候補として標的とされてもよく、または排除されてもよい。変異型を、スクリーニングして、それらが所望の特性を有するかどうかを決定してもよい。

【０４２２】

アミノ酸配列挿入には、長さが１残基から１００以上の残基を含有するポリペプチドの範囲であるアミノ末端及び／またはカルボキシル末端の融合、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入が含まれる。末端挿入の例としては、Ｎ末端メチオニル残基を有する抗体が含まれる。抗体分子の他の挿入変異型としては、酵素（例えば、ＡＤＥＰＴのための）またはポリペプチドへの抗体のＮ末端もしくはＣ末端の融合が挙げられ、これは抗体の血清半減期を増大させる。

【０４２３】

ｂ．グリコシル化変異型

特定の実施形態では、本発明の抗体を改変して、抗体がグリコシル化する程度を増加ま

たは減少させてもよい。本発明の抗体へのグリコシル化部位の付加または欠失は、１つ以上のグリコシル化部位を創出するかまたは除去するように、アミノ酸配列を改変することによって簡便に達成され得る。

【０４２４】

抗体がＦｃ領域を含む場合、それに結合した炭水化物が改変され得る。哺乳動物細胞によって産生された天然抗体は、典型的には、Ｎ結合によってＦｃ領域のＣＨ２ドメインのＡｓｎ２９７に一般に結合される分岐状の二分岐オリゴ糖を含む。例えば、Ｗｒｉｇｈｔ　ｅｔ　ａｌ．ＴＩＢＴＥＣＨ　１５：２６－３２，１９９７を参照されたい。オリゴ糖には、様々な炭水化物、例えば、マンノース、Ｎ－アセチルグルコサミン（ＧｌｃＮＡｃ）、ガラクトース、及びシアル酸、ならびに二分岐オリゴ糖構造の「幹」のＧｌｃＮＡｃに結合したフコースが含まれ得る。いくつかの実施形態では、特定の改善された特性によって抗体変異型を作製するために、本発明の抗体中にオリゴ糖の修飾が行われ得る。

【０４２５】

一実施形態では、Ｆｃ領域に結合した（直接的にまたは間接的に）フコースを欠く炭水化物構造を有する抗体変異型が提供される。例えば、かかる抗体中のフコースの量は、１％～８０％、１％～６５％、５％～６５％、または２０％～４０％であり得る。フコースの量は、例えば、ＷＯ２００８／０７７５４６に記載されるように、ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ質量分析法によって測定するとき、Ａｓｎ　２９７に結合した全ての糖鎖構造（例えば、複合体、ハイブリッド、及び高マンノース構造）の合計と比べた、Ａｓｎ２９７における糖鎖内のフコースの平均量を算出することによって決定される。Ａｓｎ２９７は、Ｆｃ領域内の約２９７位（Ｆｃ領域残基のＥＵ番号付け）に位置するアスパラギン残基を指す；しかし、Ａｓｎ２９７はまた、抗体における小規模な配列変異に起因して、２９７位から約±３アミノ酸の上流または下流、すなわち、２９４～３００位の間に位置してもよい。かかるフコシル化変異型は、改善されたＡＤＣＣ機能を有し得る。例えば、米国特許出願公開第ＵＳ２００３／０１５７１０８号；同第ＵＳ２００４／００９３６２１号を参照されたい。「脱フコシル化」または「フコース欠損」抗体変異型に関する刊行物の例としては：ＵＳ２００３／０１５７１０８；ＷＯ２０００／６１７３９；ＷＯ２００１／２９２４６；ＵＳ２００３／０１１５６１４；ＵＳ２００２／０１６４３２８；ＵＳ２００４／００９３６２１；ＵＳ２００４／０１３２１４０；ＵＳ２００４／０１１０７０４；ＵＳ２００４／０１１０２８２；ＵＳ２００４／０１０９８６５；ＷＯ２００３／０８５１１９；ＷＯ２００３／０８４５７０；ＷＯ２００５／０３５５８６；ＷＯ２００５／０３５７７８；ＷＯ２００５／０５３７４２；ＷＯ２００２／０３１１４０；Ｏｋａｚａｋｉ　ｅｔ　ａｌ．（Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．３３６：１２３９－１２４９，２００４）；及びＹａｍａｎｅ－Ｏｈｎｕｋｉ　ｅｔ　ａｌ．（Ｂｉｏｔｅｃｈ．Ｂｉｏｅｎｇ．８７：６１４，２００４）が挙げられる。脱フコシル化抗体を産生することが可能な細胞株の例としては、タンパク質フコシル化が欠損したＬｅｃ１３　ＣＨＯ細胞（Ｒｉｐｋａ　ｅｔ　ａｌ．Ａｒｃｈ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．２４９：５３３－５４５（１９８６）；米国特許出願公開第ＵＳ２００３／０１５７１０８Ａ１号；及びＷＯ２００４／０５６３１２Ａ１、特に実施例１１）、及びアルファ－１，６－フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、ＦＵＴ８、ノックアウトＣＨＯ細胞などのノックアウト細胞株（例えば、Ｙａｍａｎｅ－Ｏｈｎｕｋｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．Ｂｉｏｅｎｇ．８７：６１４，２００４；Ｋａｎｄａ，Ｙ．ｅｔ　ａｌ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｂｉｏｅｎｇ．９４（４）：６８０－６８８，２００６；及びＷＯ　２００３／０８５１０７を参照されたい）が挙げられる。

【０４２６】

例えば、抗体のＦｃ領域に結合した二分岐オリゴ糖がＧｌｃＮＡｃによって二分されている、二分されたオリゴ糖を有する抗体変異型がさらに提供される。かかる抗体変異型は、低減されたフコシル化機能を有しても、及び／または改善されたＡＤＣＣ機能を有してもよい。かかる抗体変異型の例は、例えばＷＯ２００３／０１１８７８；米国特許第６，６０２，６８４号；及びＵＳ２００５／０１２３５４６に記載される。Ｆｃ領域に付着し

ているオリゴ糖内に少なくとも１つのガラクトース残基を含む抗体変異型も提供される。かかる抗体変異型は、改善されたＣＤＣ機能を有し得る。かかる抗体変異型は、例えば、ＷＯ１９９７／３００８７、ＷＯ１９９８／５８９６４、及びＷＯ１９９９／２２７６４に記載されている。

【０４２７】

ｃ．Ｆｃ領域変異型

特定の実施形態では、１つ以上のアミノ酸修飾が、本発明の抗体のＦｃ領域内に導入され、それによりＦｃ領域変異型が生成され得る。Ｆｃ領域変異型は、１つ以上のアミノ酸位置にアミノ酸修飾（例えば、置換）を含むヒトＦｃ領域配列（例えば、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４　Ｆｃ領域）を含み得る。

【０４２８】

特定の実施形態では、本発明は、全てではないが、いくつかのエフェクター機能を有することにより、インビボでの抗体の半減期が重要ではあるが、特定のエフェクター機能（補体及びＡＤＣＣなど）が不要または有害である用途に望ましい候補となる抗体変異型を企図する。インビトロ及び／またはインビボ細胞傷害性アッセイを行って、ＣＤＣ及び／またはＡＤＣＣ活性の低減／欠乏を確認してもよい。例えば、Ｆｃ受容体（ＦｃＲ）結合アッセイを実行して、抗体がＦｃγＲ結合を欠く（故にＡＤＣＣ活性を欠く可能性が高い）が、ＦｃＲｎ結合能力を保持していることを確実にし得る。ＡＤＣＣを媒介するための初代細胞であるＮＫ細胞がＦｃγＲＩＩＩのみを発現する一方で、単球は、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、及びＦｃγＲＩＩＩを発現する。造血細胞でのＦｃＲ発現は、Ｒａｖｅｔｃｈ ａｎｄ Ｋｉｎｅｔ，（Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ ９：４５７－９２（１９９１）の４６４頁の表３に要約されている。目的の分子のＡＤＣＣ活性を評価するためのインビトロアッセイの非限定的な例は、米国特許第５，５００，３６２号（例えば、Ｈｅｌｌｓｔｒｏｍ，Ｉ．ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８３：７０５９－７０６３，１９８６）を参照のこと）及びＨｅｌｌｓｔｒｏｍ，Ｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８２：１４９９－１５０２，１９８５；同第５，８２１，３３７号；Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６６：１３５１－１３６１，１９８７）に記載されている。あるいは、非放射性アッセイ法が用いられ得る（例えば、フローサイトメトリーのためのＡＣＴＩ（商標）非放射性細胞傷害性アッセイ（ＣｅｌｌＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ，ＣＡ；及びＣＹＴＯＴＯＸ ９６（登録商標）非放射性活性細胞傷害性アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）を参照のこと）。かかるアッセイに有用なエフェクター細胞としては、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）及びナチュラルキラー（ＮＫ）細胞が挙げられる。あるいは、または加えて、対象となる分子のＡＤＣＣ活性は、インビボで、例えば、Ｃｌｙｎｅｓ ｅｔ ａｌ．（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ９５：６５２－６５６，１９９８）に開示されるものなどの動物モデルにおいて評価されてもよい。Ｃ１ｑ結合アッセイを実行して、抗体がＣ１ｑに結合することができないためにＣＤＣ活性を欠くことを確認してもよい。例えば、ＷＯ２００６／０２９８７９及びＷＯ２００５／１００４０２におけるＣ１ｑ及びＣ３ｃ結合ＥＬＩＳＡを参照されたい。補体活性化を評価するために、ＣＤＣアッセイを行ってもよい（例えば、Ｇａｚｚａｎｏ－Ｓａｎｔｏｒｏ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２０２：１６３，１９９６；Ｃｒａｇｇ，Ｍ．Ｓ．ｅｔ ａｌ．Ｂｌｏｏｄ．１０１：１０４５－１０５２，２００３；及びＣｒａｇｇ ｅｔ ａｌ．Ｂｌｏｏｄ．１０３：２７３８－２７４３，２００４を参照されたい）。ＦｃＲｎ結合及びインビボクリアランス／半減期決定もまた、当該技術分野において公知である方法を使用して実行し得る（例えば、Ｐｅｔｋｏｖａ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔ’ｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８（１２）：１７５９－１７６９，２００６）を参照されたい。

【０４２９】

低減したエフェクター機能を有する抗体としては、Ｆｃ領域残基２３８、２６５、２６９、２７０、２９７、３２７及び３２９のうちの１つ以上の置換を有する抗体が挙げられ

る（米国特許第６，７３７，０５６号、及び第８，２１９，１４９号）。かかるＦｃ突然変異体としては、アラニンへの残基２６５及び２９７の置換を有するいわゆる「ＤＡＮＡ」Ｆｃ突然変異体を含む、アミノ酸２６５位、２６９位、２７０位、２９７位、及び３２７位のうちの２つ以上において置換を有するＦｃ突然変異体が挙げられる（米国特許第７，３３２，５８１号及び同第８，２１９，１４９号）。

【０４３０】

ＦｃＲへの結合が改善または減少された特定の抗体変異型が記載される（例えば、米国特許第６，７３７，０５６号；ＷＯ２００４／０５６３１２、及びＳｈｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．９（２）：６５９１－６６０４，２００１）を参照されたい。

【０４３１】

特定の実施形態において、抗体変異型は、ＡＤＣＣを改善する１つ以上のアミノ酸置換、例えば、Ｆｃ領域の２９８、３３３、及び／または３３４位（残基のＥＵ番号付け）での置換を有するＦｃ領域を含む。

【０４３２】

いくつかの実施形態において、例えば、米国特許第６，１９４，５５１号、ＷＯ９９／５１６４２、及びＩｄｕｓｏｇｉｅ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６４：４１７８－４１８４（２０００）に記載されるように、変化した（すなわち、改善されたかまたは減少したかのいずれか）Ｃ１ｑ結合及び／または補体依存性細胞傷害性（ＣＤＣ）をもたらす変化が、Ｆｃ領域において行われる。

【０４３３】

母体ＩｇＧの胎児への移入の原因である、延長した半減期及び新生児型Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）への改善された結合を有する抗体（Ｇｕｙｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１７：５８７，１９７６；及びＫｉｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：２４９，１９９４）は、米国特許出願公開第２００５／００１４９３４Ａ１号に記載される。それらの抗体は、ＦｃＲｎへのＦｃ領域の結合を改善する、１つ以上の置換を内部に有するＦｃ領域を含む。かかるＦｃ変異型としては、Ｆｃ領域残基：２３８、２５６、２６５、２７２、２８６、３０３、３０５、３０７、３１１、３１２、３１７、３４０、３５６、３６０、３６２、３７６、３７８、３８０、３８２、４１３、４２４、または４３４のうちの１つ以上での置換、例えば、Ｆｃ領域残基４３４の置換を有するものが挙げられる（米国特許第７，３７１，８２６号）。

【０４３４】

Ｆｃ変異型の他の例に関して、Ｄｕｎｃａｎ＆Ｗｉｎｔｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ ３２２：７３８－４０（１９８８）；米国特許第５，６４８，２６０号；米国特許第５，６２４，８２１号；及びＷＯ９４／２９３５１も参照されたい。

【０４３５】

ｄ．システイン操作抗体変異型

特定の実施形態では、抗体の１つ以上の残基がシステイン残基で置換されているシステイン操作された抗体、例えば、「ｔｈｉｏＭＡｂ」を作製することが望ましい場合がある。特定の実施形態において、置換された残基は、抗体のアクセス可能な部位で生じる。それらの残基をシステインで置換することにより、反応性チオール基が抗体のアクセス可能な部位に位置付けられ、それを使用して、抗体を他の部分（薬物部分またはリンカー－薬物部分など）に抱合して、本明細書にさらに記載される免疫抱合体を作製することができる。特定の実施形態では、以下の残基のうちのいずれか１つ以上を、システインで置換してもよい：軽鎖のＶ２０５（Ｋａｂａｔ番号付け）；重鎖のＡ１１８（ＥＵ番号付け）；及び重鎖Ｆｃ領域のＳ４００（ＥＵ番号付け）。システイン操作された抗体は、例えば、米国特許第７，５２１，５４１号に記載されているように生成されてもよい。

【０４３６】

ｅ．抗体誘導体

特定の実施形態では、本明細書で提供される抗体は、当該技術分野で公知であり、容易

に入手可能な追加の非タンパク質性部分を含有するようにさらに修飾され得る。抗体の誘導体化に好適な部分としては、限定するものではないが、水溶性ポリマーが挙げられる。水溶性ポリマーの非限定的な例には、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、エチレングリコール／プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ－１，３－ジオキソラン、ポリ－１，３，６－トリオキサン、エチレン／無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸（ホモポリマーまたはランダムコポリマーのいずれか）、及びデキストランまたはポリ（ｎ－ビニルピロリドン）ポリエチレングリコール、プロプロピレン（ｐｒｏｐｒｏｐｙｌｅｎｅ）グリコールホモポリマー、プロリプロピレン（ｐｒｏｌｙｐｒｏｐｙｌｅｎｅ）オキシド／エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール（例えば、グリセロール）、ポリビニルアルコール、ならびにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水中でのその安定性のため、製造時に有利であり得る。ポリマーは、いずれの分子量のものであってもよく、分岐状であっても非分岐状であってもよい。抗体に結合したポリマーの数は異なってもよく、２つ以上のポリマーが結合している場合、それらは同じ分子であっても、異なる分子であってもよい。一般に、誘導体化に使用されるポリマーの数及び／または種類は、改善される抗体の特定の特性または機能、抗体誘導体が定義された条件下である療法に使用されるかなどを含むが、これらに限定されない、考慮すべき事項に基づいて決定され得る。

【０４３７】

別の実施形態において、放射線への曝露によって選択的に加熱され得る、抗体及び非タンパク質性部分の抱合体が提供される。一実施形態において、非タンパク質性部分は、カーボンナノチューブである（Ｋａｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　１０２：１１６００－１１６０５，２００５）。放射線は、いずれの波長のものであってもよく、これには、限定するものではないが、通常の細胞を傷つけないが、抗体－非タンパク質性部分に近接する細胞が殺滅される温度まで非タンパク質性部分を加熱する波長が挙げられる。

【０４３８】

ｆ．免疫抱合体

本発明はまた、化学療法剤もしくは薬物、成長阻害剤、毒素（例えば、タンパク質毒素、細菌、真菌、植物、もしくは動物起源の酵素活性毒素、またはそれらの断片）、あるいは放射性同位体などの１つ以上の細胞毒性剤に抱合された、本明細書の抗体（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＰＤ－１抗体）を含む免疫抱合体も提供する。

【０４３９】

一実施形態では、免疫抱合体は、抗体が、マイタンシノイド（米国特許第５，２０８，０２０号、及び同第５，４１６，０６４号、及び欧州特許ＥＰ０４２５２３５Ｂ１を参照されたい）；モノメチルオーリスタチン薬物部分ＤＥ及びＤＦ（ＭＭＡＥ及びＭＭＡＦ）等のオーリスタチン（米国特許第５，６３５，４８３号、同第５，７８０，５８８号、及び同第７，４９８，２９８号を参照されたい）；ドラスタチン；カリケアマイシンまたはその誘導体（米国特許第５，７１２，３７４号、同第５，７１４，５８６号、同第５，７３９，１１６号、同第５，７６７，２８５号、同第５，７７０，７０１号、同第５，７７０，７１０号、同第５，７７３，００１号、及び同第５，８７７，２９６号、Ｈｉｎｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５３：３３３６－３３４２，１９９３；及びＬｏｄｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５８：２９２５－２９２８，１９９８を参照されたい）；ダウノマイシンまたはドキソルビシンなどのアントラサイクリン（Ｋｒａｔｚ　ｅｔ　ａｌ．Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１３：４７７－５２３，２００６；Ｊｅｆｆｒｅｙ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ＆Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔｅｒｓ　１６：３５８－３６２，２００６；Ｔｏｒｇｏｖ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．１６：７１７－７２１（２００５）；Ｎａｇｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９７：８２９－８３４（２０００）；Ｄｕｂ

ｏｗｃｈｉｋ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．＆ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔｅｒｓ １２：１５２９－１５３２，２００２；Ｋｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４５：４３３６－４３４３，２００２；及び米国特許第６，６３０，５７９号を参照されたい）；メトトレキサート；ビンデシン；タキサン、例えば、ドセタキセル、パクリタキセル、ラロタキセル（ｌａｒｏｔａｘｅｌ）、テセタキセル（ｔｅｓｅｔａｘｅｌ）、及びオルタタキセル（ｏｒｔａｔａｘｅｌ）；トリコテセン、ならびにＣＣ１０６５を含むがこれらに限定されない１つ以上の薬物と抱合されている抗体－薬物抱合体（ＡＤＣ）である。

【０４４０】

別の実施形態では、免疫抱合体は、ジフテリアＡ鎖、ジフテリア毒素の非結合活性断片、外毒素Ａ鎖（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ由来）、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、アルファ－サルシン、Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ ｆｏｒｄｉｉタンパク質、ジアンシンタンパク質、Ｐｈｙｔｏｌａｃａ ａｍｅｒｉｃａｎａタンパク質（ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ、及びＰＡＰ－Ｓ）、ｍｏｍｏｒｄｉｃａ ｃｈａｒａｎｔｉａ阻害剤、クルシン、クロチン、ｓａｐａｏｎａｒｉａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ阻害剤、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン、及びトリコテセンを含むがこれらに限定されない酵素活性毒素またはその断片に抱合された、本明細書に記載される抗体を含む。

【０４４１】

別の実施形態において、免疫抱合体は、放射性原子に抱合されて放射性抱合体を形成する、本明細書に記載される抗体を含む。放射性抱合体の産生には、様々な放射性同位体が利用可能である。例としては、At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}及びＬｕの放射性同位元素が挙げられる。放射性抱合体を検出のために使用する場合、それは、シンチグラフィー研究のための放射性原子、例えば、ｔｃ９９もしくはＩ１２３、または核磁気共鳴（ＮＭＲ）画像法（別名、磁気共鳴画像法、ＭＲＩ）のためのスピン標識、例えば、再びヨウ素－１２３、ヨウ素－１３１、インジウム－１１１、フッ素－１９、炭素－１３、窒素－１５、酸素－１７、ガドリニウム、マンガン、もしくは鉄を含んでもよい。抗体及び細胞傷害性剤の抱合体は、Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルジチオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）、スクシンイミジル－４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボキシレート（ＳＭＣＣ）、イミノチオラン（ＩＴ）、イミドエステルの二官能性誘導体（例えば、アジプイミド酸ジメチルＨＣｌ）、活性エステル（例えば、スベリン酸ジスクシンイミジル）、アルデヒド（例えば、グルタルアルデヒド）、ビス－アジド化合物（例えば、ビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘキサンジアミン）、ビス－ジアゾニウム誘導体（例えば、ビス－（ｐ－ジアゾニウムベンゾイル）－エチレンジアミン）、ジイソシアネート（例えば、トルエン２，６－ジイソシアネート）、及びビス－活性フッ素化合物（例えば、１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼン）などの多様な二官能性タンパク質カップリング剤を使用して作製され得る。例えば、リシン免疫毒素は、Ｖｉｔｅｔｔａ ｅｔ ａｌ．（Ｓｃｉｅｎｃｅ２３８：１０９８，１９８７）に記載されるように調製され得る。炭素－１４で標識された１－イソチオシアナトベンジル－３－メチルジエチレントリアミンペンタ酢酸（ＭＸ－ＤＴＰＡ）は、放射性ヌクレオチドの抗体への抱合体化のための例示的なキレート剤である。ＷＯ９４／１１０２６を参照されたい。リンカーは、細胞内において細胞毒性薬物の放出を容易にする「切断可能リンカー」であってもよい。例えば、酸不安定性リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、感光性リンカー、ジメチルリンカー、またはジスルフィド含有リンカー（Ｃｈａｒｉ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５２：１２７－１３１，１９９２；及び米国特許第５，２０８，０２０号）が使用されてもよい。

【０４４２】

本明細書の免疫抱合体またはＡＤＣは、市販されている（例えば、Ｐｉｅｒｃｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ．，Ｕ．Ｓ．Ａから）、Ｂ

ＭＰＳ、ＥＭＣＳ、ＧＭＢＳ、ＨＢＶＳ、ＬＣ－ＳＭＣＣ、ＭＢＳ、ＭＰＢＨ、ＳＢＡＰ、ＳＩＡ、ＳＩＡＢ、ＳＭＣＣ、ＳＭＰＢ、ＳＭＰＨ、スルホ－ＥＭＣＳ、スルホ－ＧＭＢＳ、スルホ－ＫＭＵＳ、スルホ－ＭＢＳ、スルホ－ＳＩＡＢ、スルホ－ＳＭＣＣ、及びスルホ－ＳＭＰＢ、ならびにＳＶＳＢ（サクシニミジル－（４－ビニルスルホン）安息香酸塩）を含むが、これらに限定されない架橋剤試薬で調製されるかかる抱合体を明示的に企図するが、これらに限定されない。

【０４４３】

Ｄ．多標的チロシンキナーゼ阻害剤

任意の適切な多標的チロシンキナーゼ阻害剤を、本明細書に記載の方法において使用してもよい。例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤は、血小板由来増殖因子受容体（例えば、ＰＤＧＦＲ－αα、ＰＤＧＦＲ－ββ、及びＰＤＧＦＲ－αβ）、ＶＥＧＦ受容体（例えば、ＶＥＧＦＲ１及びＶＥＧＦＲ２）、ＣＤ１１７（ｃ－Ｋｉｔ）、ＲＥＴ、ＣＤ１１４、及び／またはＣＤ１３５を阻害し得る。例示的な多標的チロシンキナーゼ阻害剤としては、スニチニブ（Ｎ－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－５－［（Ｚ）－（５－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）メチル］－２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド、ＳＵＴＥＮＴ（登録商標）、またはＳＵ１１２４８としても公知である）、ＳＵ６６５６、モテサニブ、ソラフェニブ（例えば、ＮＥＸＥＶＡＲ（登録商標）またはＢＡＹ４３９００６）、アキシチニブ、アファチニブ、ボスチニブ、クリゾチニブ、カボザチニブ、カボザチニブ、ダサチニブ、エントレクチニブ、パゾパニブ、ラパチニブ、及びバンデタニブ（ＺＡＣＴＩＭＡ（登録商標）またはＺＤ６４７４としても公知である）が挙げられる。いくつかの実施形態において、多標的チロシンキナーゼ阻害剤はＶＥＧＦＲ阻害剤である。

【０４４４】

Ｅ．薬学的製剤

本発明に従って使用される、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ベバシズマブなどの抗ＶＥＧＦ抗体及びアテゾリズマブなどの抗ＰＤ－Ｌ１抗体）の治療製剤は、所望される純度を有するアンタゴニストを、凍結乾燥された製剤または水溶液の形態にある任意の薬学的に許容される担体、賦形剤、または安定剤と混合することによって保管のために調製される。本発明に従って使用される多標的チロシンキナーゼ阻害剤の治療製剤（例えば、スニチニブ）は、所望の純度を有するアンタゴニストを、凍結乾燥された製剤または水溶液の形態にある任意選択の薬学的に許容される担体、賦形剤、または安定剤と混合することにより、保管のために調製される。製剤に関する一般情報に関して、例えばＧｉｌｍａｎ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．）Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｅｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，８ｔｈ Ｅｄ．，Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９９０；Ａ．Ｇｅｎｎａｒｏ（ｅｄ．），Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ，１９９０；Ａｖｉｓ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９３；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９０；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｄｉｓｐｅｒｓｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９０；及びＷａｌｔｅｒｓ（ｅｄ．）Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｉｃａｌ ａｎｄ Ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ（Ｄｒｕｇｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ），Ｖｏｌ １１９，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，２００２を参照されたい。

【０４４５】

許容される担体、賦形剤、または安定剤は、受容者に対し、使用される用量及び濃度で非毒性であり、これにはリン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸などの緩衝剤；アスコル

ビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル、またはベンジルアルコール；メチルまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；及びｍ－クレゾールなど）；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、及びグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；及び／またはＴＷＥＥＮ（商標）、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（商標）、もしくはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの非イオン性界面活性剤が挙げられる。

【０４４６】

本明細書の製剤は、２つ以上の活性化合物、好ましくは、互いに悪影響を及ぼさない相補的活性を有するものも含有し得る。かかる医薬品の種類及び有効量は、例えば、製剤中に存在するアンタゴニストの量及び種類、ならびに患者の臨床的パラメータに依存する。

【０４４７】

活性成分はまた、例えば、コアセルベーション技術によって、または界面重合によって調製されたマイクロカプセル、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチンマイクロカプセル及びポリ－（メチルメタシレート）マイクロカプセル内に、コロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロ乳濁液、ナノ粒子、及びナノカプセル）中、またはマクロ乳濁液中に取り込まれ得る。そのような技術は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ１６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｏｓａｌ，Ｅｄ．，１９８０に開示されている。

【０４４８】

徐放性調製物が調製されてもよい。徐放性調製物の好適な例としては、アンタゴニストを含有する固体の疎水性ポリマーの半透性マトリクスが挙げられ、このマトリクスは、成型品、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルの形態にある。徐放性マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）、またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第３，７７３，９１９号）、Ｌ－グルタミン酸とγ－Ｌ－グルタミン酸エチルとのコポリマー、非分解性エチレン酢酸ビニル、ＬＵＰＲＯＮ ＤＥＰＯＴ（商標）等の分解性の乳酸－グリコール酸コポリマー（乳酸－グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドから構成される注射用ミクロスフェア）、ならびにポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸が挙げられる。

【０４４９】

インビボ投与に使用される製剤は、滅菌されていなければならない。これは、滅菌濾過膜を通す濾過によって容易に達成される。

【０４５０】

Ｖ．製品及びキット

本発明の別の態様では、個体の処置、予防、及び／または診断に有用な材料を含有するキットまたは製品が提供される。

【０４５１】

いくつかの事例では、かかるキットまたは製品は、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））を含む抗がん療法から利

益を得る場合がある、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ）に罹っている個体を同定するために用いられてもよい。他の事例では、かかる製品またはキットは、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ））））を含む抗がん療法から利益を得る場合がある、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を同定するために用いられてもよい。かかる製品またはキットは、（ａ）個体由来の試料中で、表１に示される１つ以上の遺伝子、またはそれらの任意の組み合わせ（例えば、表２～１２のいずれか１つに示される任意の組み合わせ）の発現レベルを決定するための試薬と、（ｂ）ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ））またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体））、または血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））を含む処置から利益を得る場合がある、がん（例えば、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を同定するための試薬を使用するための説明書とを備えてもよい。

【０４５２】

他の態様において、本明細書では、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体、（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば抗ＰＤ－１抗体）を含む抗がん療法による処置から利益を得る場合がある、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を同定するためのキットが提供され、このキットは、（ａ）この個体由来の試料中で以下の遺伝子：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１もしくはＴＡＰ２；ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４；またはＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、もしくはＳ１００Ａ９のうち１つ以上（例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、または３７）の発現レベルを決定する発現レベルの決定のための試薬と；必要に応じて、（ｂ）ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニストを含む抗がん療法による処置から利益を得る場合があるがんに罹っている個体を同定するために上記試薬を使用するための説明書と、を備える。

【０４５３】

任意の先行するキットは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、またはＴＡＰ２のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０

、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９または２０）の発現レベルを決定するための試薬を備えてもよい。いくつかの実施形態では、このキットは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＰＤ－Ｌ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２のうち少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、または２０全ての発現レベルを決定するための試薬を備える。

【０４５４】

例えば、任意の先行するキットは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、またはＰＤ－Ｌ１のうちの１個以上（例えば、１、２、３、４、または５個）の発現レベルを決定するための試薬を備え得る。いくつかの実施形態では、このキットは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうちの少なくとも２個、少なくとも３個、少なくとも４個、または５個全ての発現レベルを決定することを備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうちの２つ（例えば、表２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうち３つ（例えば、表３に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１のうちの４つ（例えば、表４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＰＤ－Ｌ１の発現レベルを決定するための試薬を備える。

【０４５５】

いくつかの実施形態では、任意の先行するキットは、ＰＤ－Ｌ１及び１つ以上の追加の遺伝子の発現レベルを決定するための試薬を備えてもよく、ここで１つ以上の追加の遺伝子は、ＰＤ－Ｌ１以外である。例えば、いくつかの実施形態において、このキットは、ＰＤ－Ｌ１及び以下からなる群より選択される１つ以上の追加の遺伝子（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６）の発現レベルを決定するための試薬を備えてもよい：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、ＴＡＰ２、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、ＣＤ３４、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９。いくつかの実施形態では、このキットは、ＰＤ－Ｌ１、ならびにＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＣＤ２７、ＦＯＸＰ３、ＰＤ－１、ＣＴＬＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＩＤＯ１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及びＴＡＰ２からなる群より選択される１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、または１９）の追加の遺伝子の発現レベルを決定するための試薬を備える。他の実施形態において、このキットは、ＰＤ－Ｌ１、ならびにＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルを決定するための試薬を備える。他の実施形態において、このキットは、ＰＤ－Ｌ１ならびにＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６

、７、８、９または１０）の発現レベルを決定することを備える。
【０４５６】
任意の先行するキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルを決定するための試薬を備え得る。いくつかの実施形態では、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルを決定するための試薬を備える。例えば、いくつかの実施形態において、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち２つ（例えば、表５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち３つ（例えば、表６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち４つ（例えば、表７に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち５つ（例えば、表８に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態において、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルを決定するための試薬を備える。
【０４５７】
任意の先行するキットは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０）の発現レベルを決定するための試薬を備えてもよい。いくつかの実施形態では、このキットは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つの全ての発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの２つ（例えば、表９に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち３つ（例えば、表１０に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの４つ（例えば、表１１に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち５つ（例えば、表１２に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの６つ（例えば、表１３に示される例示的な

組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち７つ（例えば、表１４に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうちの８つ（例えば、表１５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９のうち９つ（例えば、表１６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及びＳ１００Ａ９の発現レベルを決定するための試薬を備える。

【０４５８】

一態様において、本明細書では、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤、（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））による処置から利益を得る場合がある、がん（例えば、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を同定するためのキットが提供され、このキットは、（ａ）この個体由来の試料中で以下の遺伝子：ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４もしくはＣＤ３４のうち１つ以上（例えば、１、２、３、４、５、６、または７）の発現レベルを決定するための試薬；及び必要に応じて（ｂ）血管新生阻害剤を含む抗がん療法による処置から利益を得る場合があるがんに罹っている個体を同定するために上記試薬を使用するための説明書、を備える。

【０４５９】

いくつかの実施形態では、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうち少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも６つ、または７つ全ての発現レベルを決定するための試薬を備える。例えば、いくつかの実施形態において、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち少なくとも２つ、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、または６つ全ての発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち２つ（例えば、表５に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち３つ（例えば、表６に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち４つ（例えば、表７に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態では、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４のうち５つ（例えば、表８に示される例示的な組み合わせのいずれか）の発現レベルを決定するための試薬を備える。いくつかの実施形態において、このキットは、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４の発現レベルを決定するための試薬を備える。

【０４６０】

いくつかの事例では、かかるキットまたは製品は、がん（例えば、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を処置するためのＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））を備える。いくつかの事例では、かかる製品またはキットは、がん（例えば、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体に対して、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））を含む抗がん療法を施すための説明書であって、ここでこの患者が、本明細書に記載の任意の方法及び／またはキットによって抗がん療法から利益を得る場合がある患者として特定される説明書を含む添付文書をさらに備える。

【０４６１】

他の事例では、かかるキットまたは製品は、がん（例えば、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を処置するための、がん（例えば、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を処置するための血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ）））を備える。いくつかの事例では、かかる製品またはキットはさらに、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブまたはカボザンチニブ）））を含む抗がん療法を施すための説明書であって、ここでこの患者が、本明細書に記載の任意の方法及び／またはキットによって抗がん療法から利益を得る場合がある患者として特定される説明書を含む添付文書をさらに備える。

【０４６２】

他の事例では、かかるキットまたは製品は、がん（例えば、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を処置するための、がん（例えば、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）、膀胱癌（例えば、ＵＢＣ）、腎臓癌（例えば、ＲＣＣ）、肝臓癌（例えば、ＨＣＣ）、卵巣癌、または乳癌（例えば、ＴＮＢＣ））に罹っている個体を処置するためのＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ））、またはＰＤ－１結合アンタゴニスト、例えば、抗ＰＤ－１抗体）単独療法を備える。いくつかの事例では、かかる製品またはキットは、ＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト単独療法を施すための説明書であって、ここでこの患者が、本明細書に記載の任意の方法及び／またはキットによって抗がん療法から利益を得る場合がある患者として特定される説明書を含む添付文書をさらに備える。

【０４６３】

記載される任意のキットまたは製品は、厳重な制限下で、バイアル、管等の１つ以上の容器手段を受容するように区分化された担体手段を備えてよく、容器手段のそれぞれは、この方法において用いられる別個の要素のうちの１つを含む。この製品またはキットが核

酸ハイブリダイゼーションを利用して標的核酸を検出する場合、このキットは、標的核酸配列の増幅のためのヌクレオチド（複数可）を含む容器、及び／または酵素、蛍光、もしくは放射性同位元素標識等のレポーター手段を備える容器も有してもよい。

【０４６４】

いくつかの事例では、この製品またはキットは、上述の容器と、緩衝液、希釈剤、フィルター、針、シリンジ、及び使用説明書を含む添付文書を備える、商業的観点及びユーザの観点から望ましい材料を含む１つ以上の他の容器とを備える。ラベルは、組成物が特定の用途に使用されることを示すために容器上に提示される場合があり、上記のものなどのインビボ使用またはインビトロ使用のいずれかに関する指示も示す場合がある。例えば、この製品またはキットは、注射用静菌水（ＢＷＦＩ）、リン酸緩衝食塩水、リンガー溶液、及びデキストロース溶液などの薬学的に許容される緩衝液を含む容器をさらに備えてもよい。

【０４６５】

本明細書に記載されるキットまたは製品は、多数の実施形態を有し得る。１つの事例では、このキットまたは製品は、容器と、当該容器上のラベルと、当該容器内に収容された組成物と、を備え、この組成物は、ストリンジェントな条件下で、本明細書に列挙される遺伝子（例えば、表１に示される遺伝子、または表２～１２に示される遺伝子の任意の組み合わせ）の相補体に対してハイブリダイズする１つ以上のポリヌクレオチドを含み、当該容器上のラベルは、組成物を使用して、試料中の本明細書に列挙される遺伝子（例えば、表１に記載される遺伝子、または表２～１２に示される遺伝子の任意の組み合わせ）の存在を評価し得ることを示しており、このキットは、特定試料タイプにおける遺伝子ＲＮＡまたはＤＮＡの存在を評価するために、ポリヌクレオチド（複数可）を使用するための説明書を備える。

【０４６６】

オリゴヌクレオチドに基づく製品またはキットに関しては、この製品またはキットは、例えば：（１）オリゴヌクレオチド、例えば、タンパク質をコードする核酸配列にハイブリダイズする、検出可能に標識されたオリゴヌクレオチド、または（２）核酸分子を増幅させるために有用な一対のプライマーを備えてもよい。この製品またはキットはまた、例えば、緩衝剤、防腐剤、またはタンパク質安定化剤を備えてもよい。この製品またはキットは、検出可能な標識（例えば、酵素または基質）を検出するのに必要な構成要素をさらに備えてもよい。この製品またはキットはまた、アッセイされ、試験試料と比較され得る、対照試料を含んでも、または一連の対照試料を含んでもよい。この製品またはキットの各構成要素は、個別の容器内に封入されてもよく、様々な容器の全ては、キットを使用して行われたアッセイの結果の解釈のための説明書と共に単一のパッケージ中にあってもよい。

【実施例】

【０４６７】

ＶＩ．実施例

以下は、本発明の方法の実施例である。上述の概要を考慮すると、様々な他の実施形態が実施され得ることが理解される。

【０４６８】

実施例１：材料及び実験方法

Ａ．研究デザイン

実施例１～４に記載するＩｂ相試験の目標は、以前に治療されていない進行性転移性腎細胞癌腫（ｍＲＣＣ）を有する患者に３週（ｑ３ｗ）毎に静脈内注入によって同時投与するときのヒトのモノクローナルの操作された抗ＶＥＧＦ抗体であるベバシズマブと組み合わせた抗ＰＤ－Ｌ１抗体アテゾリズマブの安全性及び忍容性を評価することであった。治療は、患者が研究者の意見による臨床的利益を経験する限り（即ち、許容できない毒性または疾患進行に起因する症状の悪化がない）、継続した。偽性進行が疑われた場合または応答がまちまちである証拠があった場合には、研究者の判断で患者に試験治療を受け続け

ることを許可した。試験目的には、腫瘍、ならびにベバシズマブ及びアテゾリズマブの投与と関連付けられる血中薬物動態マーカーの評価と、治療の組み合わせの抗腫瘍活性の予備評価とが含まれた。

【０４６９】

安全性評価（臨床的及び研究室的）を、スクリーニング時及び治験を通して実行した。最終評価は最終投薬から３０日後に行った。有害事象（ＡＥ）の発生率、性質、及び重症度を、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ｃｏｍｍｏｎ Ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ａｄｖｅｒｓｅ Ｅｖｅｎｔｓ（ＣＴＣＡＥ）、バージョン４．０に従って格付けした。

【０４７０】

あらゆる評価可能または測定可能な疾患をスクリーニング時に記録し、各腫瘍評価時に再評価した。腫瘍評価を、２、４、６、８、１２、及び１６周期目の終了時、または臨床的に必要なときに行った。評価を、薬物投与周期の最終週の間、次の周期の治療開始前に行った。疾患進行以外の理由で試験治療を中止した患者は、患者が疾患進行を経験するか、さらなる全身がん療法を開始するか、または死亡するまで、１２週毎に腫瘍評価を受け続けた。

【０４７１】

プロトコル定義された用量制限毒性（ＤＬＴ）基準には、標準等級３または４以上の血液学的及び非血液学的毒性が含まれた。標識したｑ３ｗ用量のベバシズマブと組み合わせて投与した推奨される２相用量のアテゾリズマブによって投与薬を開始したところ、ＤＬＴは報告されなかった。

【０４７２】

Ｂ．患者

先行する全身療法を受けていない進行性または転移性ＲＣＣを有した患者が、Ｉｂ相試験の本コホートへの参加資格者であった。患者は、最低１８歳であり；血液及び末端器官機能が十分であり；Ｅａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐの一般状態が０または１であることが求められた。疾患は、Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ（ＲＥＣＩＳＴ）に従って測定可能である必要があった。既知の原発性中枢神経系（ＣＮＳ）悪性腫瘍または症候性ＣＮＳ転移、自己免疫疾患の病歴もしくは危険、またはヒト免疫不全ウイルス、Ｂ型肝炎、もしくはＣ型肝炎の感染の病歴を有する患者は除外した。抗ＣＴＬＡ－４、抗ＰＤ－１、もしくは抗ＰＤ－Ｌ１治療抗体または経路標的化剤による事前治療を受けた患者、及び研究開始前の特定の期間内に全身性免疫刺激剤または全身性免疫抑制性医薬品によって治療された患者も除外した。

【０４７３】

研究中の１０名の患者のうち６名から、治療後の両時点で十分な生存腫瘍細胞を有する生検が得られた。６対（即ち、治療中の両時点で同じ患者から得られた生検）のうち、７つが腎臓病変、４つが腹／胸壁、１つが肺病変、１つがリンパ節、５つが非公開の病変に由来した。

【０４７４】

Ｃ．ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ８、及びＭＨＣ－Ｉについての免疫組織化学分析

厚さ４μｍのホルマリン固定パラフィン包埋（ＦＦＰＥ）組織切片を、４．３ｍｇ／ｍｌの濃度を使用して、自動化染色プラットフォーム（ＢｅｎｃｈＭａｒｋ、Ｖｅｎｔａｎａ）で、抗ヒトＰＤ－Ｌ１ウサギモノクローナル抗体（クローンＳＰ１４２；Ｖｅｎｔａｎａ，Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）によりＰＤ－Ｌ１について染色し、ジアミノベンジジンによりシグナルを可視化し；切片をヘマトキシリンで対比染色した。ＰＤ－Ｌ１発現を腫瘍細胞及び腫瘍浸潤性免疫細胞上で評価した。腫瘍細胞については、ＰＤ－Ｌ１陽性腫瘍細胞の集団を腫瘍細胞の総数のパーセンテージとして推定し；腫瘍細胞は、典型的には、細胞質の染色の可変的に強い成分をもって膜性染色を示した。所与の腫瘍試料中のＰＤ－Ｌ１陽性腫瘍細胞の分布は、典型的には、極めて限局性であり；固形凝集として成長している

腫瘍においては、ＰＤ－Ｌ１陽性腫瘍細胞は、悪性細胞と腫瘍浸潤性免疫細胞を含む間質との間の界面で最も一般的に観察された。腫瘍浸潤性免疫細胞については、腫瘍を占有しているＰＤ－Ｌ１陽性腫瘍浸潤性免疫細胞のパーセンテージを決定した。マクロファージ及び樹状細胞などの明確に認識できる細胞質を有する腫瘍浸潤性免疫細胞は、ＰＤ－Ｌ１について膜性染色パターンを示した。これは、細胞質が少量しかない小型のリンパ形態の細胞について決定するためにはより困難であった。ＰＤ－Ｌ１陽性腫瘍浸潤性免疫細胞は、典型的には、腫瘤塊の周辺に向けて、腫瘤塊を切断している間質帯において、間質中で分散した単細胞として、または腫瘍浸潤性免疫細胞凝集中で、腫瘤の周辺に向けてサイズが様々な凝集として見られた。面積あたり１％未満、１％以上だが５％未満、５％以上だが１０％未満、または１０％以上の細胞がＰＤ－Ｌ１陽性である場合に、検体をそれぞれＩＨＣ０、１、２または３としてスコア化した。複数の標本を有する患者におけるＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣスコアは、最高スコアに基づいた。ＣＤ８（クローンＳＰ１６（Ｅｐｉｔｏｍｉｃｓ））ＩＨＣを、ＣＣ１抗原回復及びＯＭＮＩＭＡＰ（商標）（Ｖｅｎｔａｎａ）検出技術を使用してＤｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＸＴ　ａｕｔｏｓｔａｉｎｅｒ（Ｖｅｎｔａｎａ）上で行った。

【０４７５】

全てのＭＨＣ－Ｉ　ＩＨＣステップをＶｅｎｔａｎａ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ＸＴ自動プラットフォーム（Ｖｅｎｔａｎａ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）上で実行した。切片を、Ｃｅｌｌ　Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎｅｒ　１、標準時間で処理し、次いで、一次抗体、ＭＨＣ　ＣｌａｓｓＩ（ＥＰ１３９５Ｙ、Ｎｏｖｕｓ，カタログ番号ＮＢ１１０－５７２０１）中で６０分間３７℃で１：５０００希釈でインキュベートした。結合した一次抗体を、ＯＭＮＩＭＡＰ（商標）　抗ウサギＨＲＰ検出キット、続いてＤＡＢ（Ｖｅｎｔａｎａ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）によって検出した。切片をヘマトキシリンＩＩ（Ｖｅｎｔａｎａ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）で４分間、青色発色溶液で４分間対比染色した後、脱水しカバースリップをかぶせた。ＭＨＣ－Ｉを低度、中等度、高度に内因性発現しているヒト細胞ペレットを、陽性対照として並行して使用した。ウサギモノクローナル（Ｃｌｏｎｅ　ＤＡ１Ｅ，Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，カタログ番号３９００Ｓ）アイソタイプ抗体を使用して、陰性対照を処理した。腫瘍細胞中のＭＨＣ－Ｉ染色を、Ｈスコア（Ｈ－ｓｃｏｒｅ）システムを使用してスコアリングした。要するに、腫瘍細胞膜の染色強度に、それぞれ、無、低、中、または高という３，３’－ジアミノベンジジン（ＤＡＢ）シグナル強度に対応する、０、１、２、または３の数値を割り当てた。全腫瘍面積に対して、異なる染色強度の細胞のパーセンテージを視覚評価によって決定した。以下のように、膜強度スコアに、所与の腫瘍試料中に存在する各集団の面積パーセンテージを乗じることによって、最終スコアを計算した：１×（１＋細胞の％）＋２×（２＋細胞の％）＋３×（３＋細胞の％）＝Ｈスコア。２名の別の病理医が症例をスコアリングした。スコアリングの括弧は、１００以下、１０１～２００、及び２０１～３００のスコアとして定義され、一致は、同じ括弧内に入る独立したスコアとして定義された。いずれの不一致も症例の共通レビュー時に解決した。

【０４７６】

Ｄ．二重及び三重色免疫組織化学ならびに全スライドデジタル分析

ＦＦＰＥ腫瘍組織の連続した４μｍの厚さの切片を、Ｖｅｎｔａｎａ　Ｂｅｎｃｈｍａｒｋ　ＸＴまたはＢｅｎｃｈｍａｒｋ　Ｕｌｔｒａ自動化プラットフォーム（Ｖｅｎｔａｎａ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）を使用して、以下の院内開発ＩＨＣアッセイ、Ｋｉ６７／ＣＤ８、ＰＤＰＮ／ＣＤ３４／ＡＳＭＡ、及びＣＤ１６３／ＣＤ６８で染色した。

【０４７７】

Ｋｉ６７／ＣＤ８アッセイのために、切片をＣｅｌｌ　Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎｅｒ　１を用いて６４分間処理した。その後、切片を一次抗体Ｋｉ６７（３０－９，ＲＴＵ，Ｖｅｎｔａｎａ）中で４分間３７℃でインキュベートした。結合した一次抗体をＯｐｔｉＶｉｅ

ｗ ＤＡＢ ＩＨＣ検出キット（Ｖｅｎｔａｎａ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）によって検出した。続いて、スライドを１：１００希釈の一次抗体抗ＣＤ８（ＳＰ２３９、Ｓｐｒｉｎｇ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）中で６０分間３７℃でインキュベートした。結合した一次抗体をＵｌｔｒａＶｉｅｗ Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ ＡＰ Ｒｅｄ検出キット（Ｖｅｎｔａｎａ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）によって検出した。切片をヘマトキシリンＩＩ（Ｖｅｎｔａｎａ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）で４分間、青色発色溶液で４分間対比染色した後、脱水しカバースリップをかぶせた。

【０４７８】

ＰＤＰＮ／ＣＤ３４／ＡＳＭＡアッセイについて、切片をＣｅｌｌ Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎｅｒ １で３２分間処理した。その後、切片を一次抗体抗Ｐｏｄｏｐｌａｎｉｎ（Ｄ２－４０，ＲＴＵ，Ｖｅｎｔａｎａ）中で１６分間３７℃でインキュベートした。結合した一次抗体をＯｐｔｉＶｉｅｗ ＤＡＢ ＩＨＣ検出キット（Ｖｅｎｔａｎａ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）によって検出した。続いて、スライドを一次抗体抗ＣＤ３４（ＱＢＥｎｄ／１０；ＲＴＵ、Ｖｅｎｔａｎａ）中で１６分間３７℃でインキュベートした。結合した一次抗体をｉＶｉｅｗ Ｂｌｕｅ Ｐｌｕｓ検出キット（Ｖｅｎｔａｎａ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）によって検出した。最後に、スライドを一次抗体抗平滑筋アクチン（「ＳＭＡｃｔｉｎ」）（１Ａ４；ＲＴＵ、Ｖｅｎｔａｎａ）中で１６分間３７℃でインキュベートした。結合した抗体をＵｌｔｒａＶｉｅｗ Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ ＡＰ Ｒｅｄ検出キット（Ｖｅｎｔａｎａ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）によって検出した。切片をヘマトキシリンＩＩ（Ｖｅｎｔａｎａ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）で４分間、青色発色溶液で４分間対比染色した後、脱水しカバースリップをかぶせた。

【０４７９】

ＣＤ１６３／ＣＤ６８アッセイについて、切片をＣｅｌｌ Ｃｏｎｄｉｔｉｏｎｅｒ １で３２分間処理し、一次抗体抗ＣＤ１６３（ＭＲＱ－２６，ＲＴＵ，Ｖｅｎｔａｎａ）中で８分間３７℃でインキュベートした。結合した一次抗体をＯｐｔｉＶｉｅｗ ＤＡＢ ＩＨＣ検出キット（Ｖｅｎｔａｎａ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）によって検出した。続いて、スライドを一次抗体抗ＣＤ６８（ＫＰ－１、ＲＴＵ、Ｖｅｎｔａｎａ）中で８分間３７℃でインキュベートした。結合した一次抗体をＵｌｔｒａＶｉｅｗ Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ ＡＰ Ｒｅｄ検出キット（Ｖｅｎｔａｎａ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）によって検出した。切片をヘマトキシリンＩＩ（Ｖｅｎｔａｎａ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ；Ｔｕｃｓｏｎ，ＡＺ）で４分間、青色発色溶液で４分間対比染色した後、脱水しカバースリップをかぶせた。適切な陰性対照及び陽性対照を、公知の方法によって行った。

【０４８０】

全スライドベースのＩＨＣ染色した対象物の検出及び分類のためのアルゴリズムはＭａｔｌａｂに記述された。明視野染色のアンミキシングの後、ＩＨＣ染色した対象物を細胞候補として検出した。全ての細胞候補について、量的特徴を抽出した。その後、教師あり機械学習を使用して、候補を様々な細胞クラス（例えば、$ＣＤ８^{+}$／$Ｋｉ６７^{-}$細胞）に分類した。真偽染色した対象物のグラウンドトゥルースギャラリー（病理医により提供）を使用して、この分類方法を訓練した。最後に、分類した細胞及び腫瘍面積（デジタルスライドアノテーションを介して病理医により提供）を報告し、品質管理（ＱＣ）画像を病理審査のために生成した。自動化デジタルスライド分析の結果を、以下のように腫瘍面積について報告した：$Ｋｉ６７^{-}$／$ＣＤ８^{+}$及び$Ｋｉ６７^{+}$／$ＣＤ８^{+}$細胞密度（$１ｍｍ^{2}$あたりの細胞カウント数）、$ＣＤ６８^{+}$／$ＣＤ１６３^{+}$及び$ＣＤ６８^{+}$／$ＣＤ１６３^{-}$の面積範囲のパーセント（全腫瘍面積に関する範囲面積）、$ＣＤ３４^{+}$／$\alpha ＳＭＡ^{-}$及び$ＣＤ３４^{+}$／$\alpha ＳＭＡ^{+}$血管密度（$１ｍｍ^{2}$あたりの血管カウント）。

【０４８１】

Ｅ．ＦＦＰＥ腫瘍組織からのＲＮＡ単離

ＲＮＡ単離を、Ｓｃｈｌｅｉｆｍａｎ ｅｔ ａｌ．（ＰＬｏＳ Ｏｎｅ８：ｅ７４２３１，２０１４）に記載されるように実行した。簡潔には、腫瘍ＦＦＰＥ切片をマクロ解剖して、腫瘍性組織を富化し、腫瘍溶解緩衝液及びプロテイナーゼＫを使用して組織を溶解させて、核酸を完全消化及び放出させた。Ｈｉｇｈ Ｐｕｒｅ ＦＦＰＥ ＲＮＡ Ｍｉｃｒｏ Ｋｉｔ（Ｒｏｃｈｅ Ａｐｐｌｉｅｄ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ，ＩＮ）を製造業者のプロトコルに従って使用して、ＲＮＡを単離した。ＱＩＡＡＭＰ（登録商標）ＤＮＡ ＦＦＰＥ Ｔｉｓｓｕｅ Ｋｉｔ（Ｑｉａｇｅｎ，Ｈｉｌｄｅｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ）を製造業者のプロトコルに従って使用して、ＤＮＡを単離した。ＲＮＡ及びＤＮＡは、分析を行うまで２８０ｕＣで保管した。

【０４８２】

Ｆ．Ｆｌｕｉｄｉｇｍ及びＮａｎｏｓｔｒｉｎｇ発現分析

ＢｉｏＭａｒｋ ＨＤ（商標）リアルタイムＰＣＲ Ｐｌａｔｆｏｒｍ（Ｆｌｕｉｄｉｇｍ）をＳｃｈｌｅｉｆｍａｎら（ＰＬｏＳ Ｏｎｅ８：ｅ７４２３１，２０１４）に記載されるように使用して、遺伝子発現分析を実行した。発現パネル内の全てのＴＡＱＭＡＮ（登録商標）アッセイは、ＦＡＭ（商標）染料標識ＴＡＱＭＡＮ（登録商標）マイナーグルーブバインダー（ＭＧＢ）プローブを使用し、受注生産または特注設計のいずれかでＬｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓを通して発注したものであり、４つの参照遺伝子：ＳＰ２、ＧＵＳＢ、ＴＭＥＭ５５Ｂ、及びＶＰＳ３３Ｂを含んだ。これらの４つの参照遺伝子（ＳＰ２、ＧＵＳＢ、ＴＭＥＭ５５Ｂ、及びＶＰＳ３３Ｂ）のＣｔ値の幾何中央値を各試料について計算し、以下の通りデルタＣｔ（ΔＣｔ）法を使用して発現レベルを決定した：Ｃｔ（標的遺伝子）２幾何中央値Ｃｔ（参照遺伝子）。試験中の患者全体の中央ｍＲＮＡ発現レベル（免疫チップ（ｉｍｍｕｎｏｃｈｉｐ）（ｉＣｈｉｐ）によって測定）をカットオフとして使用して、高発現対低発現のカテゴリー化を導いた。Ｐ値をｔ検定によって決定した。

【０４８３】

Ｒ／Ｂｉｏｃｏｎｄｕｃｔｏｒパッケージ「ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇＱＣＰｒｏ」を使用して、ＮａｎｏＳｔｒｉｎｇ遺伝子発現データを処理した。陰性対照及びブランク測定の両方に基づいてプローブ及びレーン特異的背景を計算する前に、陽性対照計数によって生の計数データを調節した。背景補正後、計数を$\log_2$変換し、ハウスキーピング遺伝子発現（ＴＭＥＭ５５Ｂ、ＶＰＳ３３Ｂ、ＴＢＰ、及びＴＵＢＢ）によって正規化した。

【０４８４】

Ｇ．ＴＣＲ配列決定

ＴＣＲβレパートリーの増幅及び配列決定を、Ｋｌｉｎｇｅｒら（ＰＬｏＳ Ｏｎｅ８：ｅ７４２３１，２０１３）によって記載されるようにＡｄａｐｔｉｖｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓで実行した。

【０４８５】

Ｈ．フローサイトメトリー

ＣＤ３、ＣＤ８、ＨＬＡ－ＤＲ、及びＫｉ－６７発現についての全血フローサイトメトリーを、確立されているプロトコルに従ってＬａｂＣｏｒｐ中央研究所で行った。末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）をＰｒｅｃｉｓｉｏｎ Ｂｉｏｓｅｒｖｉｃｅｓで単離し、凍結保存した試料をフラクタルカイン受容体発現の分析及び腫瘍特異的Ｔ細胞の検出のためにＧｅｎｅｎｔｅｃｈに輸送した。ＰＢＭＣを解凍し、一晩置き、細胞の少量のアリコートを抗ＨＬＡ－Ａ２－ＦＩＴＣ（ＢＢ７．２、ＢＤ）及び抗ＣＤ４５－ＡＰＣ－Ｈ７（２Ｄ１、ＢＤ）で染色して、ＨＬＡ－Ａ２の状態を決定した。残りの細胞を、ＨＬＡ－Ａ＊０２０１／ペプチドデキストラマー及びペンタマー（Ｉｍｍｕｄｅｘ及びＰｒｏｉｍｍｕｎｅ、表１８を参照されたい）の混合物によって１０分間室温で染色し、続いて抗ＣＤ３－ＢＶ５１０（ＵＣＨＴＩ、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）、抗ＣＤ８－Ａ７００（ＲＰＡ－Ｔ８、ＢＤ）、抗ＣＤ４－ＰＥ－Ｃｙ７（ＲＰＡ－Ｔ４、ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）、抗ＣＤ４５ＲＡ－ｅＶｏｌｖｅ６０５（ＨＩ１００、ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）、抗ＣＣＲ７－ＢＶ４２１（Ｇ０４３Ｈ７、Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ）、抗ＣＸ３ＣＲ１－ＰｅｒＣＰ－ｅＦｌｕ

ｏｒ７１０（２Ａ９－１、ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）、及びＦｉｘａｂｌｅ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ｄｙｅ ｅＦｌｕｏｒ７８０（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）によって３０分間氷上で染色した。試料を２回洗浄した後、データを取得し、ＦＡＣＳＤＩＶＡ（商標）ｖ８ソフトウェアを実行するＢＤ ＦＡＣＳＡＲＩＡ（商標）上で選別した。５０，０００個のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞のうち最低１０個のデキストラマー陽性事象が腫瘍特異的応答であるとみなされた。表１８は、フローサイトメトリーに使用したデキストラマーのリストを示す。

【０４８６】

表１８．フローサイトメトリーのためのデキストラマー

RCC特異的/関連抗原		
Dex-FITC	Dex-PE	Dex-APC
APOL1	MAGE-A1	G250 217-225
APOL1	PRAME-1	NY-ESO-1
MUC-1 12-20	PRAME-2	PRAME-4
MUC-1 13-21	PRAME-3	PRAME-5
SSX-2	サバイビンｽ	PRAME-6
SSX-2	CCND1	サバイビン
DLK1	Hsp70-2	MET
EphA2	IDO	PLIN
NRP1	FLT1	PRUNE2
TEM1	KDR	

【０４８７】

Ｉ．統計分析

２回用量以上のアテゾリズマブ及びベバシズマブを２１日毎に静脈内に受けた、１０人全てのＲＣＣを有する患者からのデータを使用して、ベースライン特徴及び有害事象率を決定した。有効性をＲＥＣＩＳＴ ｖ１．１に従って評価した。最も良く確認された全客観的奏効率は、研究者によって報告された評価から導出された。客観的奏効率（ＯＲＲ）は、完全または部分奏効の最良の全客観的奏効を有する患者の数を、ベースライン腫瘍評価を有する患者の総数で除したものとして定義した。

【０４８８】

カットオフ日に生存し、疾患進行を経験しなかった患者を、最終腫瘍評価時に打ち切りとした。奏効期間をカプラン・マイヤー法によって得た。全ＡＥ、治療に関連するＡＥ、及びグレード３～４のＡＥの要約が、１０名全ての患者から提供された。

【０４８９】

実施例２：遺伝子発現分析は、ベバシズマブ単独療法ならびにベバシズマブ及びアテゾリズマブ併用両方に関連するバイオマーカーを同定する

第１ｂ相臨床試験を行い、本試験においては、事前に治療されていないｍＲＣＣを有する１０名の患者に、Ｃ１Ｄ１にベバシズマブの単回用量を与え、続いて３週毎のアテゾリズマブとベバシズマブとの併用投与をＣ２Ｄ１に開始した。患者コホートのベースライン人口統計を表１９に示す。ＲＥＣＩＳＴ ｖ１．１を使用して、１０人の患者のうち４人において部分奏効（ＰＲ）が観察された一方で、追加の５人の患者は、延長した疾患安定（ＳＤ）（図１及び２）を有した。この小さいコホートで観察された臨床活性は、それまでにいずれの単独療法によって得られた活性よりも高かった。奏効期間は達成されず、奏効期間の中央値は４．２カ月であった。

【０４９０】
表１９．ベースライン人口統計学

特徴	N=10
年齢の中央値（範囲）、ｙ	62(42-74)
男性、ｎ（％）	7(70%)
転移性疾患を有する患者、ｎ（％）	8(80%)
肝臓または肺	5(50%)
肝臓以外	6(60%)

【０４９１】
安全性、耐容性、及び臨床活性に加えて、上述のＩｂ相研究の１つの重要な目的は、併用活性の機構を評価することであった。試験設計には、ベバシズマブが局所腫瘍微小環境に与える影響を具体的に調査するためのベバシズマブによる導入期間、続くアテゾリズマブを使用する免疫チェックポイント阻止による併用療法を含めた。腫瘍生検及び血液を、治療前、ベバシズマブ後１５～１８日、及びアテゾリズマブ及びベバシズマブの併用治療を開始した後４～６週で採取した。
【０４９２】
ベバシズマブ単独療法または併用療法に関連する腫瘍マーカーを同定するために、９０個の遺伝子のＰＣＲに基づくＦｌｕｉｄｉｇｍパネル及び８００個の遺伝子のカスタムＮａｎｏＳｔｒｉｎｇパネルの両方を使用して、遺伝子発現分析を実行した。ＶＥＧＦ下流シグナル伝達活性を反映する新脈管構造と関連付けられる遺伝子が全患者において両治療時点で顕著に減少し（図３）、ベバシズマブの抗血管新生活性が確認された。驚くべきことに、治療前の時点とベバシズマブ治療のみの時点との比較により、増加したＴｈ１　ケモカイン（ＣＸＣＬ９、ＣＸＬＣ１０、ＣＸＣＬ１１、及びＣＸＣＬ１３）（治療前のレベルと比べて約０．７倍～６．９倍の範囲）、ＣＤ８　Ｔエフェクターマーカー（ＣＤ８Ａ、ＣＤ８Ｂ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＩＦＮＧ、及びＰＲＦ１）（治療前のレベルと比べて約０．４倍～６．２倍の範囲）、及びＮＫ細胞マーカー（ＧＺＭＢ、ＫＬＲＫ１、及びＳＬＡＭＦ７）（治療前のレベルと比べて約０．７倍～８．２倍の範囲）の遺伝子発現が明らかとなった（図３）。ベバシズマブ治療により、患者６名中４名がＴｈ１シグナル伝達に関する遺伝子特徴の顕著な増加を示した。重要なことに、個々の患者レベルでは、これらの特徴はＶＥＧＦ依存性特徴の減少度とは関連しなかった。ＩＨＣによるＦａｓＬ発現は、ＲＣＣを含むいくつかのがんにおいて免疫細胞に対する潜在的な障壁として記載されている（Ｍｏｔｚ　ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ．Ｍｅｄ．２０：６０７－６１５，２０１４）。本試験では、ベバシズマブまたは併用治療によるＦａｓＬ遺伝子発現の一貫した変化は観察されなかった。全体として、これらの差異は、ベバシズマブ治療のみにより、腫瘍微小環境中の最も顕著な治療誘導性改変を反映するＴｈ１関連特性による腫瘍免疫微小環境の調節が生じることを示す。
【０４９３】
Ｔｈ１ケモカイン（ＣＸＣＬ９、ＣＸＬＣ１０、ＣＸＣＬ１１、及びＣＸＣＬ１３）、ＣＤ８Ｔ－エフェクターマーカー（ＣＤ８Ａ、ＣＤ８Ｂ、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＧＺＭＢ、ＩＦＮＧ、及びＰＲＦ１）、ならびにＮＫ細胞マーカー（ＧＺＭＢ、ＫＬＲＫ１、及びＳＬＡＭＦ７）の増加した発現は、アテゾリズマブをベバシズマブと組み合わせて投与した時に増強された（図４）。Ｔｈ１ケモカイン特徴の発現レベルは、治療前と比較して、ベバシズマブ＋アテゾリズマブ時点で２．９～２５０．４倍増加し、ベバシズマブ単独時点と比較して、０．９～８１．８倍増加した。ＣＤ８Ｔｅｆｆ特徴の発現レベルは、治療前と比較して、ベバシズマブ＋アテゾリズマブ時点で０．８～５１．８倍増加し、ベバシズマブ単独時点と比較して、０．３～１７．６倍増加した。ＮＫ細胞特徴の発現レベルは、治療前と比較して、ベバシズマブ＋アテゾリズマブ時点で０．７～７．８倍増大し、ベバシズマブ単独時点と比較して、０．４～１３．１倍増大した。

【０４９４】
実施例３：治療中の両方の時点での、ベバシズマブ単独療法または併用療法後の血管応答及び免疫応答のバイオマーカーの特徴付け
腫瘍中で観察された免疫及び血管遺伝子発現変化を確認するために、治療前及び治療中の組織における免疫及び血管タンパク質発現変化を免疫組織化学によって評価した。血管を覆う内皮細胞のマーカーであるＣＤ３１の減少が観察された（図５及び６）。内皮細胞の別のマーカーであるＣＤ３４のアルファ－平滑筋アクチン（αＳＭＡ）での二重染色によって、未熟または不安定な血管（ＣＤ３４$^{+}$／αＳＭＡ$^{-}$）が、発表された他の報告と一貫して、ベバシズマブ治療（図７及び８）によって主に影響が及ぼされることが示された（例えば、Ｇａｓｐａｒｉｎｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ．Ｃｌｉｎ．Ｐｒａｃｔ．Ｏｎｃｏｌ．２：５６２－５７７，２００５を参照されたい）。内皮細胞中の形態的変化も併用治療について明らかであり、イピルミマブ（ｉｐｉｌｕｍｉｍａｂ）及びベバシズマブ治療後の転移性黒色腫における発見と一致した（例えば、Ｈｏｄｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｓ．２：６３２－６４２，２０１４を参照されたい）。加えて、ＣＤ６８$^{+}$／ＣＤ１６３$^{-}$マクロファージではなくＣＤ６８$^{+}$／ＣＤ１６３$^{+}$マクロファージの文脈的局所化は、治療中の４人の患者において、ベバシズマブ療法によってほとんど影響がなかった成熟した血管ではなく未熟な血管に隣接して観察された（図７、９、及び１０）。理論に束縛されるものではないが、１つの可能性のある説明は、不安定な血管に局在したマクロファージがベバシズマブによって引き起こされる炎症及び血管誘導性変化に応答している可能性があるということである。マクロファージは、ＶＥＧＦの分泌により脈管化を促進することが示されており（Ｌａｍａｇｎａ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃ．Ｂｉｏｌ．８０：７０５－７１３，２００６）、ＶＥＧＦ転写物発現は治療中の腫瘍内で上方制御された（図１１）。
【０４９５】
腫瘍内ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の増大は、１人を除く全ての患者において併用治療後に明白であった（図５、６、及び１２）。しかしながら、ＩＦＮ－γ応答遺伝子であるＰＤ－Ｌ１の上方調節は、ＰＲを示した患者１名において免疫組織化学によって検出されたたけであった（図５）。逆に、かつ予想外に、ＭＨＣ－Ｉ染色における同時増大は、ベバシズマブ及び併用治療の両方の後に観察された（図５及び６）。抗ＶＥＧＦ抗体療法によるＭＨＣ－Ｉの調節は、前述されておらず、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の増加と一貫して関連はしなかった。これまでの研究で、低酸素症がＨＩＦ－１αを介したＭＨＣ－Ｉ発現の増加に関係することが発見されている（Ｇｈｏｓｈ　ｅｔ　ａｌ．Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．３３：３３：２７１８－２７３１，２０１３）。
【０４９６】
併用療法時のＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞密度の増大が、増強された腫瘍内増殖または増加した輸送に起因するかに取り組むために、増殖マーカーＫｉ６７でのＣＤ８の二重免疫組織化学染色を用いた。Ｋｉ６７$^{+}$／ＣＤ８$^{+}$細胞対Ｋｉ６７$^{-}$／ＣＤ８$^{+}$細胞の比は、治療中変化しないままであり（図７、１３、１４Ａ～１４Ｃ、１５Ａ～１５Ｃ、及び１６Ａ～１６Ｃ）、これは、ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の増大が増強された腫瘍内増殖によるものではなく、増殖するＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の輸送及び浸潤の増大によるものであることを示唆する。
【０４９７】
実施例４：併用療法後の抗原特異的Ｔ細胞応答の特徴付け
腫瘍内ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の上昇が増加した輸送によるものであるかを確認するために、周辺の細胞集団の表現型をフローサイトメトリーによって決定した。既に説明されているＲＣＣ腫瘍抗原ペプチドを含有するＨＬＡ－Ａ２デキストラマー（表１８）を使用して、抗原特異的Ｔ細胞が患者の血中に存在するかどうか、及びこれらの細胞集団が治療によって変化したかどうかを決定した。１０名の患者のうち、２名のＨＬＡ－Ａ２陽性患者しか治療前の時点でＤｅｘ－ＡＰＣチャネル中の細胞について陽性ではなかった（図１９）。これら２名の患者のうち、患者６のみが腫瘍内ＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の増大を示した。興味深いことに、Ｄｅｘ－ＡＰＣ陽性染色は、併用治療後の時点までに、患者６については少なくと

も３倍減少したが、腫瘍内ＣＤ８＋Ｔ細胞の増加を示さなかった患者２については減少しなかった。これらの変化により、ＲＣＣ抗原特異的Ｔ細胞が末端部から腫瘍中に輸送されることが示され得る。

【０４９８】

遺伝子発現データによっても、いくつかの他のケモカイン及びケモカイン受容体が治療中に患者の腫瘍中で増加したことが示された（図２０）。最も顕著な変化は、炎症または低酸素環境において活性化された内皮細胞の膜上で発現されることが知られているフラクタルカイン（ＣＸ３ＣＬ１）で生じた（Ｓｚｕｋｉｅｗｉｃｚ ｅｔ ａｌ．Ｍｅｄｉａｔｏｒｓ Ｉｎｆｌａｍｍ．２０１３：４３７５７６，２０１３；Ｕｍｅｈａｒａ ｅｔ ａｌ．Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ．Ｔｈｒｏｍｂ．Ｖａｓｃ．Ｂｉｏｌ．２４：３４－４０，２００４）。

【０４９９】

フラクタルカイン、ＣＸ３ＣＲ１の受容体は、アーム化ＣＤ８＋Ｔ細胞（パーフォリン＋／グランザイムＢ＋）上で発現されることが示されている（Ｎｉｓｈｉｍｕｒａ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６８：６１７３－６１８０，２００２）。本試験では、ＣＸ３ＣＲ１は、併用治療後に末梢ＣＤ８＋Ｔ細胞上で上方調節された（図１３）。さらに、大部分のデキストラマー陽性細胞（図１９）もＣＸ３ＣＲ１を発現した（患者２及び６について、それぞれ８４％及び１００％；図１６）。腫瘍中のフラクタルカイン及び他のケモカインとＣＤ８＋Ｔ細胞上のＣＸ３ＣＲ１との治療中の一致した上方調節により、ＣＤ８＋Ｔ細胞の増加した腫瘍浸潤についての機序が示唆される。

【０５００】

腫瘍に対してＴ細胞受容体（ＴＣＲ）配列決定を実行し、一致したＰＢＭＣからＣＤ８＋Ｔ細胞を選別して、Ｔ細胞レパートリーの治療誘導変化及びＴ細胞の腫瘍への輸送を調査した。患者３及び６の治療前及び治療中のＴＩＬからの上位のクローンの比較によって、いくつかのクローンが治療中に保持されたことが示された（図２１Ａ～２３Ｃ及び２２）。ベバシズマブ単独に続いて現れたクローンがあったが、他のクローンは併用療法の後でしか出現しなかった。治療前の腫瘍中では検出されたが治療中の腫瘍では検出されなかったクローンもあった。要するに、腫瘍内Ｔ細胞組成におけるこれらの動的な変化により、抗腫瘍Ｔ細胞応答が治療中に発展していることが示唆される。

【０５０１】

選別された末梢ＣＤ８＋Ｔ細胞からのＴＣＲ配列の評価は、治療前の試料と治療中の試料との間で上位のクローンの多くが維持されることを示したが、ＰＢＭＣ対治療中のＴＩＬ内に見出されるクローン間にいくらかの重複も存在した（図２３Ａ及び２３Ｂ）。具体的には、腫瘍内ＣＤ８＋Ｔ細胞が治療中に増加しなかった患者である患者２のＰＢＭＣとＴＩＬとの間でクローンは共有されなかった。患者３及び６については、ＰＢＭＣとＴＩＬとの間で類似した頻度で存在するクローンがいくつかあった。Ａｄａｐｔｉｖｅ Ｐｕｂｌｉｃ Ｃｌｏｎｅ Ｄａｔａｂａｓｅのブラストにより、上位のＰＢＭＣクローンのいくつかはウイルス抗原を認識する可能性が高いことが明らかとなったが、これらのクローンのいくつかしかＴＩＬ中で検出されず、これにより、腫瘍抗原特異的Ｔ細胞が腫瘍中に移行している可能性があることがさらに示唆された（図２４）。治療中のＴＩＬにおける上位のクローンの大部分は、血中でははるかに低いレベルで存在し、一方で血中で最も優勢なクローンは、腫瘍中では検出されない。ＴＩＬと比較してＰＢＭＣでは上位のクローンの相対的割合が維持されないため、このことにより、併用治療によって誘導された腫瘍中のＣＤ８＋Ｔ細胞の増大が、選択的輸送機序を介して生じることが示唆され得る。浸潤に偏りがなく、腫瘍中の抗原特異的Ｔ細胞の保持がある可能性もある。

【０５０２】

実施例５：スニチニブ単独療法と比較した、アテゾリズマブ単独療法ならびにベバシズマブ及びアテゾリズマブ併用両方に対する示差的応答の分子関連

第ＩＩ相臨床試験、ＩＭｍｏｔｉｏｎ１５０（ＮＣＴ０１９８４２４２）を行って、以前に処置されていない転移性腎細胞癌腫（ｍＲＣＣ）に罹っている患者でのスニチニブと

比較して、アテゾリズマブ単独、またはベバシズマブとの組み合わせの安全性及び忍容性を評価した。統合腫瘍ゲノム分析も行って、第ＩＩ相試験で分子バイオマーカーを観察された臨床転帰と相関させた。

【０５０３】

腫瘍浸潤性免疫細胞（ＩＣ）のＰＤ－Ｌ１状態は、抗ヒトＰＤ－Ｌ１ウサギモノクローナル抗体ＳＰ１４２を用いた免疫組織化学（ＩＨＣ）による第ＩＩ相ＩＭｍｏｔｉｏｎ１５０試験で評価し、同一のＩＨＣスコア基準を用いてスコア付けした（ＩＣ１／２／３＝≧１％以上の腫瘍浸潤リンパ球がＰＤ－Ｌ１陽性である；ＩＣ２／３＝≧５％以上の腫瘍浸潤リンパ球がＰＤ－Ｌ１陽性である）（ｎ＝２９７）。ＰＤ－Ｌ１状態は、国際特許出願公開番号ＷＯ２０１６／１８３３２６及びＷＯ２０１６／１９６２９８に記載されているように評価され得る。全エクソーム配列決定（ＷＥＳ）による突然変異評価及びＲＮＡ－Ｓｅｑによる遺伝子発現分析（ｎ＝２６３）も行った。遺伝子発現分析のために、Ｔエフェクター及びＩＦＮγ応答（Ｔｅｆｆ）遺伝子（ＣＤ８Ａ、ＩＦＮＧ、ＰＲＦ１、ＥＯＭＥＳ、及びＰＤ－Ｌ１）、ならびに血管新生関連（Ａｎｇ）遺伝子（ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４）、ならびに骨髄性炎症関連（骨髄）遺伝子（ＩＬ６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２）について遺伝子発現レベルを評価した。低い発現レベル（すなわち、評価されたＴｅｆｆ遺伝子の中央発現レベル未満；「Ｔｅｆｆ低」）及び高い発現レベル（すなわち、評価されたＴｅｆｆ遺伝子の中央発現レベル以上；「Ｔｅｆｆ高」）におけるＴｅｆｆ遺伝子は、独立審査機関（ＩＲＦ）評価により、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ．１．１に従って無増悪生存期間（ＰＦＳ）に関連して評価した。低い発現レベル（すなわち、評価されたＡｎｇ遺伝子の中央発現レベル未満；「Ａｎｇ低」）及び高い発現レベル（すなわち、評価されたＡｎｇ遺伝子の中央発現レベル以上；「Ａｎｇ高」）におけるＡｎｇ遺伝子はまた、ＩＲＦ評価を介してＲＥＣＩＳＴ　ｖ．１．１によるＰＦＳに関連して評価された。低い発現レベル（すなわち、評価された骨髄性遺伝子の中央発現レベル未満；「骨髄性低」）及び高い発現レベル（すなわち、評価された骨髄性遺伝子の中央発現レベル以上；「骨髄性高」）における骨髄性遺伝子はまた、ＩＲＦ評価を介してＲＥＣＩＳＴ　ｖ．１．１によるＰＦＳに関連して評価された。中央値の発現レベルを決定するために、最初にグループ内の全ての遺伝子の正規化された発現について第１Ｚスコアを計算した。データセットにまたがる全てのＺスコアの中央値レベルを、参照レベルとして使用して、バイオマーカー高サブグループ対バイオマーカー低サブグループを同定した。

【０５０４】

ＰＦＳは、アニゾリズマブ＋ベバシズマブ治療群のＰＤ－Ｌ１　ＩＣ２／３及びＰＤ－Ｌ１　ＩＣ１／２／３患者で、スニチニブ単独療法群の患者のＰＦＳよりも長いと確認された。ＰＦＳは、アニゾリズマブ単独療法群のＰＤ－Ｌ１　ＩＣ２／３患者の方が、スニチニブ単独療法群の患者のＰＦＳよりも長いと確認された。評価された遺伝子発現レベルを考慮すると、Ｔｅｆｆの高い発現レベルは、スニチニブ単独療法群の患者のＰＦＳと比較して、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ治療群の患者のＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ及びより長いＰＦＳと関連することが見出された（図３１Ａ、図３１Ｂ、及び図３２Ａ～３２Ｃ）。Ａｎｇ低発現レベルは、スニチニブ単独療法群の患者のＰＦＳと比較して、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ治療群の患者のＰＦＳの改善と関連することも見出された（図２９Ａ）。一方、Ａｎｇの高発現レベルは、スニチニブ単独療法群では臨床活性の改善と関連していたが、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ治療群では関連していなかった（図２９Ｂ及び３０Ａ～３０Ｃ）。スニチニブ治療群と比較したアテゾリズマブ＋ベバシズマブ治療群及びアテゾリズマブ治療群の両方についての９５％信頼区間（９５％ＣＩ）のＰＦＳハザード比（ＨＲ）を、ＰＤ－Ｌ１状態、Ｔｅｆｆ遺伝子レベル、及びＡｎｇ遺伝子発現レベルに従ってビニングされた患者について表２０に提供する。ＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣに関する表２０のデータは、階層化されていないＨＲである。全奏効率（ＯＲＲ）は遺伝子発現サブグループのＰＦＳと相関していた（図２５）。表２１は、ＰＤ－Ｌ１状態に従って及び治療意図（ＩＴＴ）母集団においてビニングされた患者についての、スニチニブ治療群と比較し

たアテゾリズマブ＋ベバシズマブ治療群及びアテゾリズマブ治療群の両方について９５％ＣＩの層別ＰＦＳ　ＨＲを示す。

【０５０５】

表２０．スニチニブ単独療法と比較した、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用両方またはアテゾリズマブ単独療法に対するＰＦＳ応答の分子関連

FS HR(95% CI)	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ+ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞ(Atezo + Bev) 対ｽﾆﾁﾆﾌﾞ(Sun)	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ(Atezo) 対ｽﾆﾁﾆﾌﾞ(Sun)
	PFS HR(95% CI)	
PD-L1 IHC IC1/2/3	0.66 (0.41-1.07)	0.97 (0.61-1.55)
PD-L1 IHC IC2/3	0.36 (0.14-0.88)	0.54 (0.23-1.28)
Teff高	0.55 (0.32-0.95)	0.85 (0.50-1.43)
Teff低	1.41 (0.84-2.03)	1.33 (0.76-2.33)
Ang高	1.36 (0.78-2.36)	1.46 (0.81-2.60)
Ang低	0.58 (0.35-0.98)	0.75 (0.45-1.25)

表２１：スニチニブ単独療法と比較した、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ併用両方またはアテゾリズマブ単独療法に対するＰＦＳ応答の分子関連

PFS HR(95% CI)	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ+ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞ(Atezo + Bev) 対ｽﾆﾁﾆﾌﾞ(Sun)	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ(Atezo) 対ｽﾆﾁﾆﾌﾞ(Sun)
	層別化 PFS HR(95% CI)	
ITT	1.00 (0.69-1.45)	1.19 (0.82-1.71)
PD-L1 IHC IC1/2/3	0.64 (0.38-1.08)	1.03 (0.63-1.67)
PD-L1 IHC IC2/3	0.34 (0.13-0.91)	0.64 (0.27-1.54)

【０５０６】

図２６は、ＲＣＣ腫瘍における血管新生遺伝子及び免疫関連遺伝子のトランスクリプトームマップを示す。図２６に示される遺伝子の発現レベルは、ＶＥＧＦアンタゴニストＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体）を含む抗がん療法、または、血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾ

パニブ、またはカボザンチニブ））））を含む抗がん療法に対する応答のための予想的バイオマーカーとして用いられ得る。具体的には、血管新生に関連する遺伝子（例えば、ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＬＴ４、及び／またはＣＤ３４）、免疫／抗原提示（例えば、ＣＤ８Ａ、ＣＤ２７、ＩＮＦＧ、ＰＤ－Ｌ１（ＣＤ２７４）、ＦＯＸＰ３、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＰＦＲ１、ＰＤ－１（ＰＤＣＤ１）、ＣＬＴＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＧＺＭＢ、ＩＤＯ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及び／またはＴＡＰ２）、及び骨髄性炎症（例えば、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＩＬ６、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及び／またはＳ１００Ａ９）を使用して、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例、ベバシズマブ）またはＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））、及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト（例えば、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、例えば、アテゾリズマブ）またはＰＤ－１結合アンタゴニスト（例えば、抗ＰＤ－１抗体）を含む抗がん療法、または血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤）（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））を含む抗がん療法に対する応答を予測してもよい。例えば、ＣＤ８Ａ、ＣＤ２７，ＩＮＦＧ，ＰＤ－Ｌ１（ＣＤ２７４）、ＦＯＸＰ３、ＥＯＭＥＳ、ＧＺＭＡ、ＰＲＦ１、ＰＤ－１（ＰＤＣＤ１）、ＣＬＴＡ４、ＴＩＧＩＴ、ＧＺＭＢ、ＩＤＯ１、ＣＸＣＬ９、ＣＸＣＬ１０、ＣＸＣＬ１１、ＰＳＭＢ８、ＰＳＭＢ９、ＴＡＰ１、及び／またはＴＡＰ２のうちの１つ以上の発現レベルは、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上で、アテゾリズマブ及びベバシズマブ（または他のＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト）での処置から患者が利益を得る場合があることを示し得る。いくつかの事例では、このような患者は、１つ以上の遺伝子の参照レベル以上である、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、Ｉｌ６、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及び／またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルを有し得る。別の実施例では、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満であるＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＬＴ４、及び／またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルによって、アテゾリズマブ及びベバシズマブ（または他のＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト）での処置から患者が利益を得る場合があることが示され得る。さらなる実施例では、参照レベルを上回るＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＦＬＴ１、ＡＮＧＬＴ４、及び／またはＣＤ３４のうちの１つ以上の発現レベルによって、スニチニブ（または別の血管新生阻害剤（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト（例えば、ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、多標的チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、アキシチニブ、パゾパニブ、またはカボザンチニブ））））での処置から患者が利益を得る場合があることが示され得る。別の実施例では、１つ以上の遺伝子の参照レベル未満である、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、ＩＬ６、ＰＴＧＳ２、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、Ｓ１００Ａ８、及び／またはＳ１００Ａ９のうちの１つ以上の発現レベルは、アテゾリズマブ及びベバシズマブ（または他のＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト）での処置から患者が利益を得る場合があることが示され得る。

【０５０７】

アテゾリズマブへのベバシズマブの添加（Ａｔｅｚｏ＋Ｂｅｖ）は、Ｔｅｆｆ高／骨髄（Ｍｙｅｌｏｉｄ）高サブグループでは改善されたＰＦＳと関連した（図２７Ａ）。Ｔｅｆｆ高／骨髄性高患者におけるアテゾリズマブ単独療法１Ｌ活性の低下によって、追加のベバシズマブによって救済される可能性がある免疫回避の潜在的な機構が示唆されている。骨髄遺伝子は、Ｔｅｆｆ関連遺伝子とは無関係に、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ治療群内で骨髄高発現レベルを骨髄低発現レベルと比較した場合、比較的悪いＰＦＳの転帰と関連していた（図２８）。アテゾリズマブ＋ベバシズマブによるＰＦＳの観点からの治療効果は、骨髄高集団におけるスニチニブ単独療法と変わらなかったが、骨髄低集団ではス

ニチニブ単独療法と比較して改善された（図２８）。

【０５０８】

アテゾリズマブまたはスニチニブへの進行後、ＩＭｍｏｔｉｏｎ１５０治験デザインで、アテゾリズマブ＋ベバシズマブへのクロスオーバーを許可した（欧州ではアテゾリズマブ単独療法後のクロスオーバーが許可されなかったことを除く）。進行した患者及び地理的位置に基づいて適格であった患者のうち、それぞれ７７％及び７５％の患者を１Ｌのスニチニブまたはアテゾリズマブの後にクロスオーバーさせた。クロスオーバー患者はまたベースライン腫瘍微小環境（ＴＭＥ）遺伝子発現状態によって分析された。アテゾリズマブへのベバシズマブの追加（Ａｔｅｚｏ＋Ｂｅｖ）についてのＴｅｆｆ高／骨髄高（Ｍｙｅｌｏｉｄ　ｈｉｇｈ）サブグループにおける改善されたＰＦＳに関して同様の結果の傾向が観察された（ｎ＝８）。

【０５０９】

まとめると、これらの研究では、本明細書に記載のバイオマーカーが、抗がん療法（例えば、ＶＥＧＦアンタゴニスト及びＰＤ－Ｌ１軸結合アンタゴニスト、または多標的チロシンキナーゼを含む抗がん療法）に対する患者の応答を予測するために、そして、彼らのがんに対して最適化されている抗がん療法に関して患者を選択するために使用され得ることが実証される。

【０５１０】

実施例６：スニチニブに対する、アテゾリズマブ単独、またはベバシズマブとの併用：腎細胞癌における無作為化第２相試験における示差的応答の有効性、安全性及び分子の相関

この実施例では、第２相ＩＭｍｏｔｉｏｎ１５０試験の追加の一次臨床結果を、本明細書に記載のバイオマーカーの予測値を評価するために行った分子解析の結果と共に記載する。

【０５１１】

Ａ．結果

研究デザイン及び有効性

この第２相治験の主な目的は、スニチニブと比較したアテゾリズマブ＋ベバシズマブ及びアテゾリズマブ単独療法の有効性を評価することであった。１群あたり１００例の患者の試料サイズ及び７０％の事象率は、治療意図（ＩＴＴ）及びＰＤ－Ｌ１＋サブグループにおける効果サイズ（中央値ＰＦＳ及びハザード比［ＨＲ］を含む）の推定に十分であると見なされた。

【０５１２】

研究治療前１２ヶ月未満に採取された患者からの腫瘍標本が、研究への登録のために必要とされた。ＳＰ１４２　ＩＨＣアッセイ（ＶＥＮＴＡＮＡ、Ｔｕｃｓｏｎ、ＡＺ）を使用して、中央実験室によりＩＣ上のＰＤ－Ｌ１発現について組織を予め試験した。ＩＣ染色は以下のように定義された：１％未満また存在しない、１％以上～５％未満、５％以上～１０％未満、または１０％以上の腫瘍面積をカバーする、ＩＣ内の任意の強度の識別可能なＰＤ－Ｌ１染色。

【０５１３】

患者は、２０１４年１月８日から２０１５年３月１６日までこの研究に登録された。このレポートは、臨床カットオフ日が２０１６年１０月１７日で２０．７ヶ月という中央生存フォローアップというデータの結果を反映している。全ての有効性分析のために、全ての無作為化患者をＩＴＴ集団に含めた（Ｎ＝３０５）。安全性解析集団（ｎ＝３０４）の患者は、２回以上の治験薬を投与された。スニチニブ群の１人の患者は、治験薬を投与される前の同意の取り消しのせいで安全性解析から除外された（図３３）。治療の中止は、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ（６８．３％）よりもアテゾリズマブ（７７．７％）及びスニチニブ（８２．２％）の方が高く、疾患進行は全ての治療群で中止の最も一般的な理由であった。

【０５１４】

安全性及びＩＴＴ集団について、患者の人口統計は、治療群間で比較可能であった。（表２２）。

表２２：ベースラインの人口統計学／患者の特徴

	ｽﾆﾁﾆﾌﾞ n=101	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ+ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞ n=101	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ n=103
年齢、中央値（範囲）、ｙ	61(25-85)	62(32-88)	61(27-81)
男性、ｎ（％）	79(78%)	74(73%)	77(75%)
カルノフスキー　パフォーマンスステータス（ＫＰＳ）≧８０、ｎ（％）	94(93%)	99(99%)	101(99%)
顕著な明細胞組織学、ｎ（％）	96(96%)	97(96%)	95(92%)
肉腫様の要素、ｎ（％）	14(14%)	15(15%)	16(15%)
以前の腎摘出、ｎ（％）	88(87%)	88(87%)	89(86%)
ﾒﾓﾘｱﾙｽﾛｰﾝｹﾀﾘﾝｸﾞがんｾﾝﾀｰ(MSKCC) ﾘｽｸ分類,n(%)			
好適（０）	21(21%)	30(30%)	26(25%)
中間（１または２）	70(69%)	62(61%)	69(67%)
不良（≧３）	10(10%)	9(9%)	8(8%)
≧１％　ＩＣでのＰＤ－Ｌ１発現（ＰＤ－Ｌ１＋）、ｎ（％）	60(59%)	50(50%)	54(52%)

【０５１５】

独立審査機関（ＩＲＦ）が評価した有効性評価項目を以下のとおりまとめる。ＩＴＴ集団の層別解析では、アテゾリズマブ＋ベバシズマブで１１．７ヶ月（９５％ＣＩ、８．４～１７．３）対、スニチニブ（ＨＲ　１．００；９５％ＣＩ、０．６９～１．４５）で８．４ヶ月（９５％ＣＩ、７．０～１４．０）及びアテゾリズマブ単独療法（ＨＲ１．１９；９５％ＣＩ、０．８２～１．７１対スニチニブ；図３４Ａ）で６．１カ月（９５％ＣＩ、５．４－１３．６）という無増悪生存期間（ＰＦＳ）中央値が示された。ＰＤ－Ｌ１＋集団では、ＰＦＳの中央値は、アテゾリズマブ＋ベバシズマブで１４．７ヶ月（９５％ＣＩ、８．２～２５．１）対、スニチニブ（ＨＲ　０．６４；９５％ＣＩ、０．３８～１．０８）で７．８ヶ月（９５％ＣＩ、３．８～１０．８）及びアテゾリズマブ単独療法（ＨＲ　１．０３；９５％ＣＩ、０．６３～１．６７対スニチニブ；図３４Ｂ）で５．５カ月（９５％ＣＩ、３．０－１３．９）であった。客観的奏効率（ＯＲＲ）は、それぞれアテゾリズマブ＋ベバシズマブ、アテゾリズマブ単独療法、及びスニチニブを使用して３２％（７％完全奏効［ＣＲ］、２５％部分奏効［ＰＲ］）、２５％（１１％ＣＲ、１４％ＰＲ）及び２９％（５％ＣＲ、２４％ＰＲ）であった（図３４Ｃ）。ＰＤ－Ｌ１＋患者では、それぞれ、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ、アテゾリズマブ単独療法及びスニチニブを用いて、ＯＲＲは、４６％（１２％ＣＲ、３４％ＰＲ）、２８％（１５％ＣＲ、１３％ＰＲ）、及び２７％（７％ＣＲ、２０％ＰＲ）であった（図３４Ｃ）。治験責任医師によって評価されたＰＦＳ（図３５Ａ及び３５Ｂ）とＩＲＦによって評価されたＰＦＳとの間の一致は、全患者について７７％であり、研究群間で同様であった。アテゾリズマブ＋ベバシズマブ及びアテゾリズマブ単独療法対スニチニブの主要なサブグループにおけるＰＦＳを、図３６Ａ及び図３６Ｂに示す。注目すべきことに、本発明者らは、アテゾリズマブ＋ベバシズマブによるＰＤ－Ｌ１のより高い発現、及び５％以上のＰＤ－Ｌ１カットオフでのアテゾリズマブ単独療法対スニチニブについての有効性（ＰＦＳ）向上の傾向を観察した（非階層化分析；図３６Ａ及び３６Ｂ）。

【０５１６】

安全性

中止につながる治療関連有害事象（ＡＥ）は、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ群では患者のうち９％、アテゾリズマブ単独療法群では３％、スニチニブ群では９％に発生した（表２３）。

【０５１７】

表２３：毒性プロファイル／安全性のまとめ

	ｽﾆﾁﾆﾌﾞ n=100	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ+ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞ n=101	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ n=103
治療期間、中央値（範囲）、月数	6.7(0.1-33.1)	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ：11.8(0.7-32.7) ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞ：10.3(0.0-29.8)	7.6(0.0-33.1)
全等級のＡＥ、なんらかの原因、ｎ（％）	99(99%)	101(100%)	101(98%)
治療関連のＡＥ	96(96%)	91(90%)	86(83%)
グレード３／４のＡＥ、何らかの原因、ｎ（％）	69(69%)	64(63%)	41(40%)
治療関連グレード３／４のＡＥ	57(57%)	40(40%)	17(17%)
死亡に至るＡＥ、ｎ（％）[a]	2(2%)	3(3%)	2(2%)
死に至る治療関連のＡＥ[a]	2(2%)	1(1%)	0
治療からの中止につながるＡＥ、ｎ（％）	10(10%)	15(15%)	7(7%)
治療からの中止につながる治療関連のＡＥ	9(9%)	9(9%)	3(3%)
投与量の変更または中断につながるＡＥ、ｎ（％）	70(70%)	61(60%)	28(27%)
[a]スニチニブ群：突然死（関連）、腸管出血（関連）。アテゾリズマブ群：血球貪食組織球症（ｈｅｍａｔｏｐｈａｇｉｃ　ｈｉｔｉｏｃｙｔｏｓｉｓ）、下気道感染症。アテゾリズマブ＋ベバシズマブ群：頭蓋内出血（関連）、出血、肺炎。			

【０５１８】

アテゾリズマブ＋ベバシズマブ群では、タンパク尿が最も一般的な関連ＡＥであり、治療中止（５％）をもたらした。スニチニブでは、治療中止に至った最も一般的な関連ＡＥは、血中クレアチニンの増加及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（各２％）であった。アテゾリズマブ単独療法では、腎炎、膵炎、及び脱髄（各１％）が、治療中止につながる治療関連のＡＥであった。図３８Ａ及び３８Ｂは、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ及びスニチニブ群、またはアテゾリズマブ単独療法及びスニチニブ群において２０％以上の頻度で発生する全原因ＡＥを示し、２群間の発生率の差は５％以上である。特に興味深い選択されたＡＥを以下の表２４に示しており、そして３つの群のいずれかにおいて２０％以上の患者に発生する全てのＡＥを表２５に示す。

【０５１９】

表２４：特に興味深い選択されたＡＥ

ｎ（％）	スニチニブ ｎ＝１００	アテゾリズマブ＋ベバシズマブ（Ａｔｅｚｏ＋Ｂｅｖ） ｎ＝１０１	アテゾリズマブ（Ａｔｅｚｏ） ｎ＝１０３	スニチニブ ｎ＝１００	アテゾリズマブ＋ベバシズマブ（Ａｔｅｚｏ＋Ｂｅｖ） ｎ＝１０１	アテゾリズマブ（Ａｔｅｚｏ） ｎ＝１０３
	全てのグレード			グレード３／４		
肺炎	0	0	1(1%)	0	0	0
大腸炎	1(1%)	1(1%)	0	0	0	0
肝臓酵素の上昇／肝炎	20(20%)	16(16%)	9(9%)	4(4%)	4(4%)	3(3%)
ＴＳＨ減少／甲状腺機能低下症	20(20%)	23(23%)	15(15%)	0	0	0
ＴＳＨ増加／甲状腺機能亢進症	6(6%)	7(7%)	5(5%)	0	0	0
血中コルチゾールの減少／副腎不全	0	3(3%)	0	0	1(1%)	0

表２５：あらゆる群の患者の２０％以上で発生する全てのＡＥ

優先用語	ｽﾆﾁﾆﾌﾞ (n=100)	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ(Atezo) (n=103)	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ+ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞ(Atezo+Bev) (n=101)
任意のＡＥ	99(99.0%)	101(98.1%)	101(100.0%)
疲労	70(70.0%)	49(47.6%)	60(59.4%)
関節痛	18(18.0%)	15(14.6%)	38(37.6%)
高血圧症	35(35.0%)	6(5.8%)	37(36.6%)
タンパク尿	9(9.0%)	8(7.8%)	36(35.6%)
下痢	59(59.0%)	17(16.5%)	34(33.7%)
悪心	45(45.0%)	19(18.4%)	36(35.6%)
頭痛	23(23.0%)	15(14.6%)	33(32.7%)
便秘	30(30.0%)	14(13.6%)	28(27.7%)
鼻出血	12(12.0%)	2(1.9%)	28(27.7%)
発疹	13(13.0%)	21(20.4%)	22(21.8%)
そう痒	10(10.0%)	16(15.5%)	22(21.8%)
食欲減退	29(29.0%)	10(9.7%)	22(21.8%)
発熱	12(12.0%)	25(24.3%)	21(20.8%)
嘔吐	20(20.0%)	9(8.7%)	19(18.8%)
咳	25(25.0%)	23(22.3%)	19(18.8%)
粘膜炎症	33(33.0%)	4(3.9%)	15(14.9%)
口内炎	25(25.0%)	3(2.9%)	13(12.9%)
知覚障害	30(30.0%)	3(2.9%)	12(11.9%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	40(40.0%)	-	3(3.0%)
感染及び侵襲	32(32.0%)	42(40.8%)	63(62.4%)

【０５２０】

臨床転帰の分子相関

ＲＣＣにおける疾患及び腫瘍免疫生物学に関連する分子バイオマーカー、ならびに各治療群内及び治療群間での臨床転帰とのそれらの関連性を評価するための研究を実施した。バイオマーカーサブグループにおける人口統計学及びベースラインの特徴は、ＩＴＴ集団におけるものと概して一致していた（表２６）。

【０５２１】

表２６：ＩＴＴ及びバイオマーカーの評価可能な集団における人口統計学及びベースラインの特徴

共変量		ITT(%)	RNAseq(%)	WES(%)
男性		230(75)	201(76)	154(74)
以前の腎摘出術		265(87)	233(89)	189(91)
肝転移がある		73(24)	66(25)	47(23)
ＰＤ－Ｌ１＋		172(56)	157(60)	128(62)
ＭＳＫＣＣ	好適	77(25)	59(22)	47(23)
	中間	201(66)	181(69)	148(71)
	不良	27(9)	23(9)	13(6)
フールマングレード	グレード１	5(2)	5(2)	4(2)
	グレード２	38(12)	32(12)	30(14)
	グレード３	80(26)	72(27)	54(26)
	グレード４	73(24)	63(24)	51(25)
	Ｎ／Ａ	109(36)	91(35)	69(33)

【０５２２】

２６３の評価可能な治療前腫瘍におけるＲＣＣ及び免疫生物学に関連する遺伝子のヒートマップ（図３８Ａ）は、血管新生（Ａｎｇｉｏ）、免疫（Ｔ－エフェクターの存在及び機能、ＩＦＮ－γ応答、チェックポイント阻害剤、及び抗原提示を含む）及び骨髄性炎症関連遺伝子の相対的発現レベルに基づく、異なる生物学的サブグループを示す。Ａｎｇｉｏ遺伝子特徴（Ａｎｇｉｏ^{高}）の高い発現を有するサブグループは、ＣＤ３１　ＩＨＣによって評価されるように比較的高い血管密度を特徴とし（図３８Ｂ）、一方、Ｔｅｆｆｅｃｔｏｒ（Ｔｅｆｆ）遺伝子特徴の高い発現を有するサブグループ（Ｔｅｆｆ^{高}）は、既存の適応型抗腫瘍免疫を示している、ＩＨＣ（図３８Ｃ）及びＣＤ８Ｔ細胞浸潤（図３８Ｄ）によるＩＣ上のＰＤ－Ｌ１のタンパク質発現と陽性に関連していた。さらに、Ｔｅｆｆ^{高}及びＴｅｆｆ^{低}サブグループ内で骨髄炎症に関連する遺伝子の示差的発現が観察され、これらの腫瘍のさらなる機能的サブカテゴリが示唆されている（図３８Ａ）。各治療群内及び治療群間のこれらの生物学的サブグループにおける臨床転帰の関連を表２７に示す。以下の比較はより大きな分析のサブセットを表す。ＨＲの９５％ＣＩがＰＦＳ評価の１と交差しなかった場合、及び９５％ＣＩがＯＲＲ比較で重複していなかった場合に、臨床転帰とのバイオマーカーの関連を考察する。

【０５２３】

表２７：バイオマーカー小集団中のＰＦＳ　ＨＲ

	群にまたがる解析			群内の解析		
ＰＦＳ、ＨＲ（９５％ＣＩ）	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ+ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞ(Atezo+Bev)対ｽﾆﾁﾆﾌﾞ	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ(Atezo)対ｽﾆﾁﾆﾌﾞ	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ+ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞ(Atezo+Bev)対ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ(Atezo)	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ+ﾍﾞﾊﾞｼｽﾞﾏﾌﾞ(Atezo+Bev)	ｽﾆﾁﾆﾌﾞ	ｱﾃｿﾞﾘｽﾞﾏﾌﾞ(Atezo)
小集団						
Ａｎｇｉｏ^{高}	1.36（0.78-2.36）	1.46（0.81-2.60）	0.93（0.54-1.60）	Angio^{高}対Angio^{低}		
Ａｎｇｉｏ^{低}	0.59（0.35-0.98）	0.75（0.45-1.25）	0.78（0.46-1.33）	0.90（０．５４－1.51）	0.31（０．１８－0.55）	0.74（0.42-1.28）
Ｔｅｆｆ^{高}	0.55（0.32-0.95）	0.85（0.50-1.43）	0.65（0.37-1.14）	Teff^{高} 対Teff^{低}		
Ｔｅｆｆ^{低}	1.41（0.85-2.36）	1.33（0.76-2.33）	1.06（0.63-1.79）	0.50（０．３０－0.86）	1.31（０．７７－2.23）	0.83（0.48-1.45）
Ｍｙｅｌｏｉｄ^{高}	1.31（0.79-2.17）	2.03（1.21-3.40）	0.64（0.39-1.06）	Myeloid^{高}対Myeloid^{低}		
Ｍｙｅｌｏｉｄ^{低}	0.57（0.33-0.99）	0.53（0.30-0.96）	1.07（0.59-1.93）	1.71（１．０１－2.88）	0.82（０．４８－1.39）	2.98（1.68-5.29）
Ｔｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{高}	0.45（0.20-1.05）	1.81（0.92-3.58）	0.25（0.10-0.60）	Teff^{高}Myeloid^{高} vs Teff^{高}Myeloid^{低}		
Ｔｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{低}	0.6（0.28-1.31）	0.47（0.20-1.09）	1.29（0.57-2.90）	0.80（０．３４－1.87）	1.10（０．５３－2.29）	3.82（1.70-8.60）

【０５２４】

高血管新生腫瘍が抗血管新生療法に対してより反応性が高いか否かを決定するために、各治療群においてＡｎｇｉｏ遺伝子特徴と臨床転帰との関連を調べた。中央特徴スコアに基づく、Ａｎｇｉｏ遺伝子特徴の高発現は、スニチニブ治療群内で、改善されたＯＲＲ（Ａｎｇｉｏ^{高}で４５％対Ａｎｇｉｏ^{低}で１０％、図３８Ｅ）及びＰＦＳ（ＨＲ　０．３１；９５％ＣＩ、０．１８－０．５５；図３８Ｅ）と関連していた。治療群をまたいで評価した場合、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ群とスニチニブ群との間、またはアテゾリズマブ単独療法とスニチニブ群との間で、Ａｎｇｉｏ^{高}サブグループにおいて明らかなＰＦＳの差は観察されなかった（図３８Ｈ）。Ａｎｇｉｏ^{低}サブグループにおいて、アテゾリズマブ＋ベバシズマブは、スニチニブに対して改善されたＰＦＳを示した（ＨＲ　０．５９；９５％ＣＩ、０．３５－０．９８；図３８Ｇ）。

【０５２５】

次に、Ｔｅｆｆ遺伝子特徴の発現によって同定されるような既存の免疫応答の存在が、免疫療法を含むレジメンに対する臨床的利益と関連しているかどうかを尋ねた。特徴スコアの中央値に基づく高Ｔｅｆｆ遺伝子特徴発現は、ＯＲＲの改善（Ｔｅｆｆ^{高}で５０％対

Ｔｅｆｆ低で１６％；図３８Ｉ）及びＰＦＳ（ＨＲ　０．５０；９５％ＣＩ、０．３０－０．８６；図３８Ｊ）対低Ｔｅｆｆ遺伝子特徴発現（アテゾリズマブ＋ベバシズマブ群内）と関連していた（図３８Ｊ）。治療群間で比較した場合、高Ｔｅｆｆ遺伝子特徴発現は、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ対スニチニブでの改善されたＰＦＳと関連していた（ＨＲ　０．５５；９５％ＣＩ：０．３２～０．９５、図３８Ｌ）。

【０５２６】

骨髄性炎症は、抗腫瘍適応性Ｔ細胞応答の抑制と関連しているので、次に臨床転帰に対する骨髄性炎症の兆候の寄与を検討した。特徴スコアの中央値に基づく、高骨髄炎症遺伝子特徴発現（Ｍｙｅｌｏｉｄ高）は、アテゾリズマブ単独療法群（ＨＲ　２．９８；９５％ＣＩ、１．６８－５．２９）及びそれより少ない程度でアテゾリズマブ＋ベバシズマブ群におけるＰＦＳの低下と関連していた（ＨＲ　１．７１；９５％ＣＩ、１．０１－２．８８）がスニチニブ群では関連していなかった（表２７）。治療群間で比較した場合、Ｍｙｅｌｏｉｄ高はアニゾリズマブ単独療法対スニチニブでのＰＦＳの悪化と関連していた（ＨＲ　２．０３；９５％ＣＩ、１．２１－３．４０）；しかしながら、これはアテゾリズマブ＋ベバシズマブ対スニチニブの間では観察されなかった（表２７）。

【０５２７】

アテゾリズマブ＋ベバシズマブ対スニチニブの臨床活性の間を区別する遺伝子発現特徴の評価に加えて、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ対アテゾリズマブ単独療法の活性を区別し得る遺伝子発現プロファイルを検討した。Ｔｅｆｆ、Ａｎｇｉｏ、または骨髄炎症（骨髄性）遺伝子発現特徴は、それぞれの二分化された発現サブグループにわたって評価した場合、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ対アテゾリズマブ単独療法の活性を区別しなかった（表２７）。３つの遺伝子特徴のヒートマップ（図３８Ａ）は、炎症を起こした（Ｔｅｆｆ高）カテゴリーのｍＲＣＣ腫瘍内のＭｙｅｌｏｉｄ高腫瘍の異なる集団を示した。Ｔｅｆｆ高腫瘍のこのサブグループ内の骨髄性炎症の存在が３つの治療法の臨床転帰に影響を与えるかどうかを尋ねた。アテゾリズマブ単独療法は、Ｔｅｆｆ高Ｍｙｅｌｏｉｄ低腫瘍と比較してＴｅｆｆ高Ｍｙｅｌｏｉｄ高腫瘍においてより悪い活性を示した（ＨＲ　３．８２；９５％ＣＩ、１．７０－８．６０；表２７）。治療群間で比較した場合、アテゾリズマブ＋ベバシズマブは、アテゾリズマブ単独療法と比較して改善されたＰＦＳを示した（ＨＲ　０．２５；９５％ＣＩ、０．１０－０．６０；図３８Ｎ）。Ｔｅｆｆ高Ｍｙｅｌｏｉｄ低サブグループにおいて、アテゾリズマブ＋ベバシズマブとアテゾリズマブ単独療法との間にＰＦＳの明らかな差は観察されなかった（図３８Ｍ）。

【０５２８】

Ｂ．考察

知る限りでは、ＩＭｍｏｔｉｏｎ１５０は、治療ナイーブのｍＲＣＣ患者における抗血管新生剤と免疫チェックポイント阻害剤との併用の臨床活性を評価する最初の無作為化研究である。それは、ＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１阻害剤単独療法群を含めることによって、未治療のｍＲＣＣにおけるチェックポイント阻害を検討している他の進行中の無作為化治験とは区別される。アテゾリズマブ＋ベバシズマブの併用は、ＩＣの１％以上でＰＤ－Ｌ１を発現する腫瘍を有する患者のサブグループにおいて、最も一般的に適用されている腎臓癌療法、スニチニブと比較して有望な有効性をもたらした（登録患者の５４％）。この知見は、無作為化第３相試験（ＩＭｍｏｔｉｏｎ１５１、ＮＣＴ０２４２０８２１）でさらに評価される。アテゾリズマブはまた、単剤として投与した場合に抗腫瘍活性を示し、そして十分に耐容された。注目すべきことに、完全奏効を含むアテゾリズマブ単独療法で観察された高い奏効率は、切除された高リスクＲＣＣ患者に対する補助療法の設定を含み、その臨床的有効性を裏付けている（ＩＭｍｏｔｉｏｎ０１０、ＮＣＴ０３０２４９９６）。アテゾリズマブ＋ベバシズマブ群及びアテゾリズマブ単独療法群の安全性は、各薬物単独の以前のデータと一致しており、治療中止につながるＡＥは低かった。

【０５２９】

両方のアテゾリズマブ含有群にわたるＰＤ－Ｌ１　ＩＣ発現のレベルの増加と共に有効性が増加するという一貫した傾向によって、ｍＲＣＣにおいてアテゾリズマブ及びアテゾ

リズマブ＋ベバシズマブの活性をスニチニブと区別するための既存の免疫の関連性が強調される。これは、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ群において特に当てはまり、ベバシズマブは免疫原性腫瘍における抗腫瘍活性を増強すると思われる（図３８Ｎ）。ＩＣ上のＰＤ－Ｌ１発現の予測的関連性は、ＩＨＣによって決定されたＰＤ－Ｌ１　ＩＣとＴｅｆｆ免疫遺伝子特徴との強い相関によってさらに支持される（図３８Ｃ）。これらのデータによって、ｍＲＣＣを有する治療ナイーブ患者におけるＰＤ－Ｌ１　ＩＨＣ及び／または免疫遺伝子発現特徴に基づく診断または濃縮戦略が支持される。

【０５３０】

３つの治療群にわたる活性の差の決定要因をさらに同定するために、研究した治療レジメンに対する反応において役割を果たすと仮定した３つの生物学的軸を調べた：腫瘍血管新生、既存免疫、及び免疫抑制性骨髄性炎症。スニチニブの有効性は、高血管新生腫瘍（Ａｎｇｉｏ^{高}）に富んでいた（図３８Ｆ）。アテゾリズマブ＋ベバシズマブの組み合わせは、Ｔｅｆｆ^{高}腫瘍においてスニチニブと比較して臨床的利益を改善した（図３８Ｌ）。アテゾリズマブ単独療法は、既存の免疫及び骨髄性炎症関連遺伝子の発現が比較的低い腫瘍（Ｔｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{低}）では有効であったが、同時に高い骨髄性炎症を伴う免疫原性腫瘍（Ｔｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{高}）ではそれほど効果がなかった。ＩＬ－６、プロスタグランジン、及びＣＸＣＬ８ファミリーのケモカインの高発現に関連する骨髄性炎症は、腫瘍における骨髄由来サプレッサー細胞（ＭＤＳＣ）の蓄積及び抗腫瘍免疫の抑制に関係しており、ＶＥＧＦ／ＶＥＧＦ受容体遮断は、前臨床腫瘍モデル及びヒトの癌において、腫瘍及び血液中のＭＤＳＣを減少させることが示されている。免疫抑制Ｔｅｆｆ^{高}Ｍｙｅｌｏｉｄ^{高}サブグループにおけるアテゾリズマブ単独療法と比較したアテゾリズマブ＋ベバシズマブに関連する改善された臨床転帰（図３８Ｎ、表２７）は、アテゾリズマブへのベバシズマブの追加がこれらの腫瘍における先天的炎症媒介耐性を克服し得ることが示唆される。本研究で同定された分子サブグループは、ＶＥＧＦ発現が腫瘍免疫抑制に寄与し得る、癌の範囲にわたる抗血管新生及びチェックポイント阻害剤に基づく治療の適用に可能性のある広範な関連性のある識別特性を有すると予想される。特に、ＮＳＣＬＣにおいてアテゾリズマブ＋ベバシズマブとの併用で化学療法を調査している最近の研究では、化学療法及びベバシズマブ単独と比較して有効性の改善が報告された。アテゾリズマブ＋ベバシズマブの併用はまた、肝細胞癌、胃癌、及び卵巣癌でも評価中である（それぞれＮＣＴ０２７１５５３１、ＮＣＴ０２７１５５３１、及びＮＣＴ０３０３８１００）。

【０５３１】

全体として、ＩＭｍｏｔｉｏｎ１５０由来のデータによって、アテゾリズマブ＋ベバシズマブが、スニチニブと比較して、既存の抗腫瘍免疫を有する患者において特にＰＦＳ利益（高いＴｅｆｆスコア及びＰＤ－Ｌ１　ＩＣ発現によって決定される）を増強し得ることが示される。さらに、腎臓癌の生物学の理解を深め、スニチニブ、アテゾリズマブ、またはアテゾリズマブ＋ベバシズマブの併用から利益を得られる患者集団を同定する包括的なバイオマーカー分析により、ｍＲＣＣ患者の個別療法が可能になる可能性がある。さらに、知見では、ベバシズマブの追加によって克服され得るｍＲＣＣにおけるアテゾリズマブ単独療法に対する先天的抵抗性の潜在的なメカニズムとして骨髄性炎症を同定する。

【０５３２】

Ｃ．方法

研究設計及び転帰

ＩＭｍｏｔｉｏｎ１５０は、安全性を評価し、かつアテゾリズマブ＋ベバシズマブ対スニチニブ、及びアテゾリズマブ単独療法対スニチニブの活性の予備的証拠を提供し、同様に第３相治験の試験デザイン（ＩＭｍｏｔｉｏｎ１５１；ＮＣＴ０２４２０８２１）を情報提供するように設計された９６施設で実施された第２相多施設無作為化非盲検試験である。試料サイズは、１群あたり約１００人の患者であり、７０％の事象率は、ＩＴＴ及びＰＤＬ１＋サブグループにおける効果サイズ（中央値のＰＦＳ及びＨＲを含む）の推定に十分であると考えられた。しかしながら、この治験は、５％という統計的に有意なα（タイプＩ）エラーレベルで治療群間の臨床的に意味のある差異を検出するのに十分な力を持

たないであろう。例えば、２つのコンパレータアームで１４０の事象が発生した場合、有意水準５％でＨＲ＝０．７を検出する検出力は５６％にすぎない。

【０５３３】

最初の主要評価項目は、ＩＴＴ集団のＩＲＦによるＲｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ Ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓバージョン１．１（ＲＥＣＩＳＴ ｖ１．１）によるＰＦＳであった。患者はＩＣ上で５％以上のＰＤ－Ｌ１発現によって層別化されたが、第１ａ相データに基づいて、ＰＤ－Ｌ１陽性の定義は、ＩＣ上で５％以上から１％以上のＰＤ－Ｌ１発現に修正され、研究プロトコルは、ＩＲＦ評価ＰＦＳの主要評価項目（ｃｏｐｒｉｍａｒｙ ｅｎｄｐｏｉｎｔ）としてＩＣ上にＰＤ－Ｌ１発現を作成するように修正された。この修正は、治療群間のＰＤ－Ｌ１＋患者数のわずかな不均衡に寄与した可能性が高い（スニチニブ、５９％；アテゾリズマブ、５２％；アテゾリズマブ＋ベバシズマブ、５０％；表２２）。副次的評価項目には、研究者（ＩＮＶ）が評価したＰＦＳ、ＯＲＲ、及びＲＥＣＩＳＴ ｖ１．１による奏効期間（ＤＯＲ）、全生存期間（ＯＳ）、患者が報告した転帰、及び安全性が含まれていた。主要な探索目的には、予測的及び予後的探索的バイオマーカーの発現と、それらのＯＲＲ及びＰＦＳによって定義される疾患状態及び有効性との関連性との間の関係の評価が含まれた。特に記載のない限り、全てのデータはＩＲＦ評価ごとに報告されている。

【０５３４】

参加者

適格な患者は１８歳以上で、カルノフスキーパフォーマンススコアが７０以上であり、かつＲＣＣに対する全身性薬剤で以前に治療されていない明細胞組織学及び／または肉腫様組織学の成分を伴う、切除不能な進行またはｍＲＣＣがあった。患者は十分な血液学的及び最終的な臓器機能を有することを要求された。活発な脳転移もしくは脊髄転移、コントロールされていない胸水／心膜液もしくは腹水、またはコントロールされていない高カルシウム血症が認められた場合、患者は除外された。

【０５３５】

無作為化及びマスキング

書面によるインフォームドコンセントが得られ、適格性が判断された後、研究施設では、対話型音声／Ｗｅｂ応答システム（ＩｘＲＳ）から各患者の識別番号と治療の割り当てを得た。無作為化の時点の層別化因子には、Ｍｅｍｏｒｉａｌ Ｓｌｏａｎ Ｋｅｔｔｅｒｉｎｇ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｎｔｅｒ（ＭＳＫＣＣ）のリスクカテゴリー（低、中、または高リスク）（Ｍｏｔｚｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．１７：２５３０－２５４０、１９９９）、以前の腎摘出術（有無）、及びＳＰ１４２アッセイを用いたＩＨＣ染色によって決定された、ＰＤ－Ｌ１の状態（ＩＣ上でＰＤ－Ｌ１の発現が５％以上または５％未満）が含まれた。患者を３つの治療群：アテゾリズマブ＋ベバシズマブ、アテゾリズマブ、またはスニチニブうちの１つに対して１：１：１の比率で割り当てるように、層別置換ブロック無作為化を用いた。研究は非盲検であり、割り当てはマスクされていなかった。

【０５３６】

手順

試験治療は、アテゾリズマブ１２００ｍｇ固定静注用量＋ベバシズマブ１５ｍｇ／ｋｇ（３週間ごと）、アテゾリズマブ１２００ｍｇ固定静注用量（３週間ごと）、またはスニチニブ５０ｍｇ／日（４週間の経口投与とそれに続く２週間の休薬）で構成された。疾患の進行に関して（ＲＥＣＩＳＴ ｖ１．１に従って研究者により評価された）、アテゾリズマブ単独療法またはスニチニブに無作為に割り付けられた患者は、一部の地域ではクロスオーバーしてアテゾリズマブ＋ベバシズマブの併用を受ける選択肢があった（選択肢は、欧州では利用できなかった）。許容できない毒性がない場合、組み合わせによる治療は進行性疾患の証拠があるまで続けられた。許容される場合、アテゾリズマブ含有群の患者は、臨床的利益がなくなるまでＲＥＣＩＳＴ ｖ１．１に従って疾患の進行を超えて治療を続けることができた；非欧州諸国の人々は、全ての適格基準が満たされていれば、ＲＥ

ＣＩＳＴ　ｖ１．１に従った疾患進行後の任意の時点でアテゾリズマブ＋ベバシズマブ療法にクロスオーバーすることができた。

【０５３７】

研究期間中、各サイクルは６週間（４２日）の期間であり、腫瘍測定と生存状況に関するデータは、ＰＦＳ、マイルストーンＰＦＳ（２４、５２、及び７６週間）、ＯＳ、及びＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１によるＯＲＲの評価のために収集した。腫瘍評価は、ベースライン時及びサイクル１、１日目の後の１２週±５営業日ごとに、または臨床的に示されている場合はより頻繁に行った。一次治療またはクロスオーバー治療を中止した患者は、死亡、同意の取り消し、追跡調査の喪失、または研究終了まで、およそ3ヶ月ごとに生存の追跡調査を受けた。疾患の進行（例えば、毒性）以外の理由で試験治療を中止した患者は、死亡、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１による疾患進行、同意の撤回、または試験終了のいずれか早い方まで、予定された腫瘍評価（１２週間ごと）を受け続けた。

【０５３８】

統計分析

カプランマイヤー法を用いて各治療群の中央値ＰＦＳを推定し、カプランマイヤー曲線を作成した。一次分析は、アテゾリズマブ＋ベバシズマブ治療された患者とスニチニブで治療された患者の間、またはアテゾリズマブ単独とスニチニブで治療された患者の間（どちらか遅い方）で、１４０のＩＮＶ－ＰＦＳ事象が起こったときに引き起こされた。層別Ｃｏｘ比例ハザードモデルを使用することにより、ＨＲ推定値とそれらの９５％ＣＩを決定した。層別化因子には、以前の腎摘出術、腫瘍のＰＤ－Ｌ１状態、及びＭＳＫＣＣスコアが含まれ、電子的症例報告書からのデータに基づいて決定された；そのようなデータが欠けていた場合、無作為化の時点でＩｘＲＳによって集められたデータを使用した。ＳＰ１４２　ＩＨＣアッセイ（ＶＥＮＴＡＮＡ、Ｔｕｃｓｏｎ、ＡＺ）を使用して中央実験室によりＩＣ上のＰＤ－Ｌ１発現について予め腫瘍標本を試験した。ＩＣ染色は、以下のように定義された：腫瘍細胞、関連する腫瘍内、及び隣接する腫瘍周囲の線維形成性間質によって占有される腫瘍領域のうち１％未満または存在しない（ＩＣ０）、１％以上～５％未満の間（ＩＣ１）、５％以上～１０％未満の間（ＩＣ２）、または１０％以上（ＩＣ３）をカバーするＩＣのあらゆる強度の識別可能なＰＤ－Ｌ１染色。

【０５３９】

遺伝子発現分析

ＴＲＵＳＥＱ（登録商標）ＲＮＡアクセス技術（ＩＬＬＵＭＩＮＡ（登録商標））を用いて２６３人の患者について全トランスクリプトームプロフィールを作成した。リボソームリードを除去するために、ＲＮＡｓｅｑリードを最初にリボソームＲＮＡ配列と整列させた。ＧＳＮＡＰバージョン２０１３－１０－１０（Ｗｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ　２６：８７３－８８１、２０１０；Ｗｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１４１８：２８３－３３４、２０１６）を使用して、残りのリードをヒト参照ゲノム（ＮＣＢＩ　Ｂｕｉｌｄ　３８）に整列させ、７５塩基配列あたり最大２つのミスマッチを可能にする（パラメーター：‘－Ｍ　２－ｎ　１０－Ｂ　２－ｉ　１－Ｎ１－ｗ　２００００－Ｅ　１－ペアマックス－ｒｎａ＝２００００－クリップ－オーバーラップ）。遺伝子発現レベルを定量するために、各ＲｅｆＳｅｑ遺伝子のエクソンにマッピングされたリード数を、Ｒ／ＢｉｏｃｏｎｄｕｃｔｏｒパッケージＧｅｎｏｍｉｃＡｌｉｇｎｍｅｎｔによって提供される機能性を使用して計算した（Ｌａｗｒｅｎｃｅ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＬｏＳ　Ｃｏｍｐｕｔ．Ｂｉｏｌ．９：ｅ１００３１１８、２０１３）。

【０５４０】

遺伝子特徴は以下のように定義された：Ａｎｇｉｏ：ＶＥＧＦＡ、ＫＤＲ、ＥＳＭ１、ＰＥＣＡＭ１、ＡＮＧＰＴＬ４、及びＣＤ３４；Ｔｅｆｆ：ＣＤ８Ａ、ＥＯＭＥＳ、ＰＲＦ１、ＩＦＮＧ、及びＣＤ２７４；骨髄炎症（Ｍｙｅｌｏｉｄ）：ＩＬ－６、ＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ８、及びＰＴＧＳ２。

【０５４１】

これらの各特徴のスコアを計算するために、最初にｅｄｇｅＲの正規化係数を使用してカウントを正規化し、続いて低いカバレッジ（つまり、利用可能な試料の少なくとも１０分の１では０．２５　ＣＰＭ（１００万あたりのカウント）に達しない）及びｌｉｍｍａ’ｓ　ｖｏｏｍを用いたｌｏｇ$_2$変換によって遺伝子をフィルタリングする（Ｒｉｔｃｈｉｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．４３：ｅ４７、２０１５）。各試料について、次いで、所定の特徴の全遺伝子の平均発現を計算し、それが試料の特徴スコアとして報告される。各遺伝子特徴について、全腫瘍の中央遺伝子特徴スコアに基づいて患者を２つのグループに分けた：高遺伝子特徴発現は、中央レベル以上の発現として定義し、低遺伝子特徴発現は、中央値未満の発現として定義した。

【０５４２】

ヒートマップ（図３８Ａ）では、各患者を３つ全ての遺伝子発現特徴：Ａｎｇｉｏ、Ｔｅｆｆ及びＭｙｅｌｏｉｄ（上記のように、中央値発現に基づく）について高群または低群に入れた。その後、患者はこれら３つのグループの組み合わせによって分類した：最初のＴｅｆｆ^{高}、Ａｎｇｉｏ^{低}患者が、骨髄低／高によって分類されて表示され；次いで、Ｔｅｆｆ^{高}、Ａｎｇｉｏ^{高}患者が、骨髄高／低によって分類されて表示され；次いで、Ｔｅｆｆ^{低}、Ａｎｇｉｏ^{高}患者が、骨髄低／高によって分類されて表示され；最後に、Ｔｅｆｆ^{低}、Ａｎｇｉｏ^{低}患者が、骨髄高／低順に分類されて表示される。また、遺伝子の順序は生物学的機能に基づいて予め決められていた。Ｚスコア変換正規化カウントが示されている。

【０５４３】

バイオマーカー関連解析

連続変数と二値形質との間の関連性を試験するために（例えば、図３８Ｂ及び３８Ｄ）、両側ｔ検定を使用した。そうでなければ、２つより多いレベルを有する連続変数とカテゴリー変数との間の関連性を試験するために（例えば、図３８Ｃ）、ＡＮＯＶＡを用いて尤度比試験Ｐ値を計算した。２つの連続変数間の関連を試験するために、ピアソン相関係数を計算した。

【０５４４】

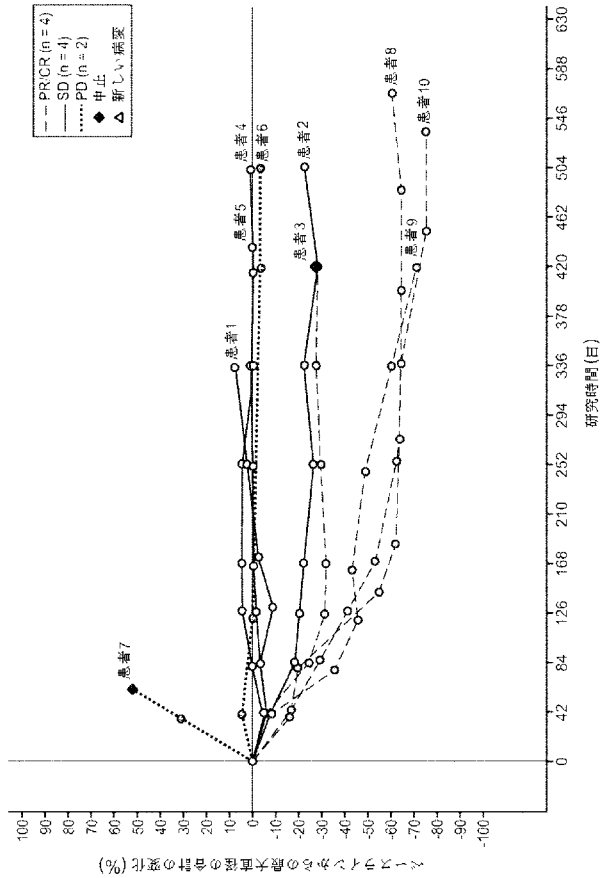
報告されている全てのＰ値は、記述的な提案のみを目的としており、複数のテストに対して調整されていなかった。臨床転帰とのバイオマーカーの関連性は、ＨＲの９５％ＣＩがＰＦＳ評価で１と交差しなかった場合、及び９５％ＣＩがＯＲＲ比較で重複していなかった場合には、上記でさらに考察された。

【０５４５】

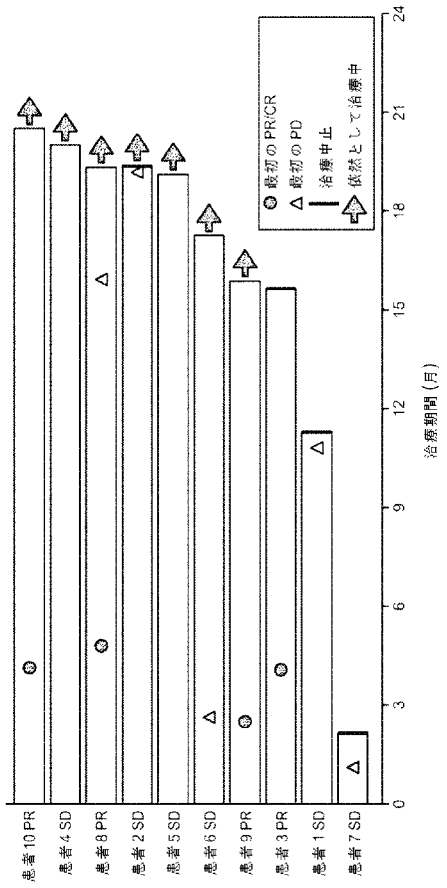
ＶＩＩ．他の実施形態

前述の発明は、明確な理解のために例証及び例によっていくらか詳細に記載されているが、説明及び例は、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。本明細書で引用される全ての特許及び科学文献の開示は、参照によりそれらの全体が明示的に組み込まれる。

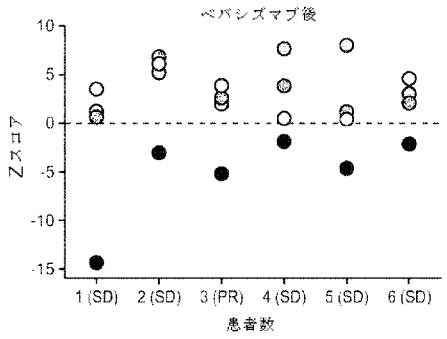
【図１】


PR/CR (n = 4)
SD (n = 4)
PD (n = 2)
中止
新しい病変
患者1
患者2
患者3
患者4
患者5
患者6
患者7
患者8
患者9
患者10
研究時間 (日)
ベースラインからの最大直径の合計の変化 (%)

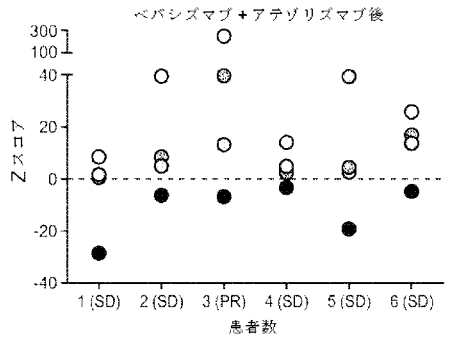
【図２】


最初の PR/CR
最初の PD
治療中止
依然として治療中
患者10 PR
患者4 SD
患者8 PR
患者2 SD
患者5 SD
患者6 SD
患者9 PR
患者3 PR
患者1 SD
患者7 SD
治療期間 (月)

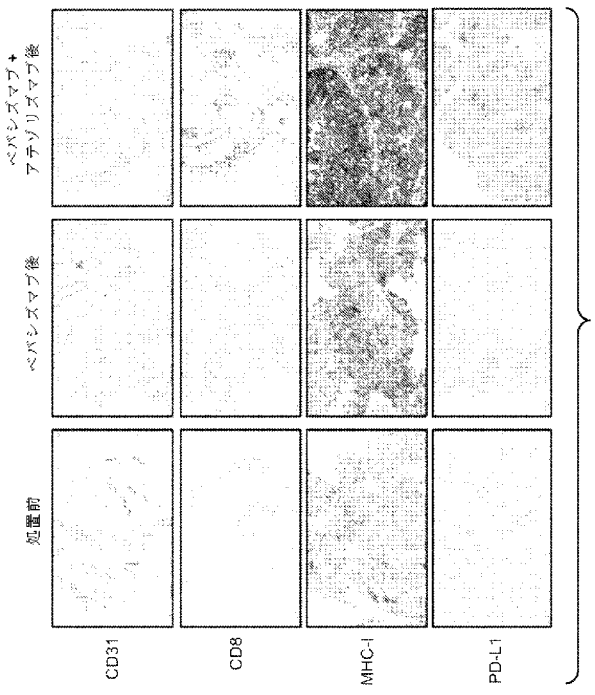
【図３】


ペバシズマブ後
Zスコア
1 (SD)
2 (SD)
3 (PR)
4 (SD)
5 (SD)
6 (SD)
患者数

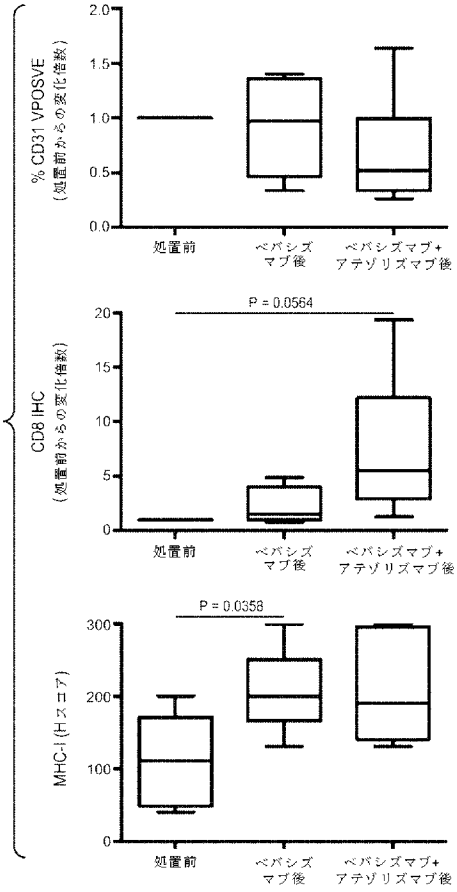
【図４】


ペバシズマブ＋アテゾリズマブ後
Zスコア
1 (SD)
2 (SD)
3 (PR)
4 (SD)
5 (SD)
6 (SD)
患者数

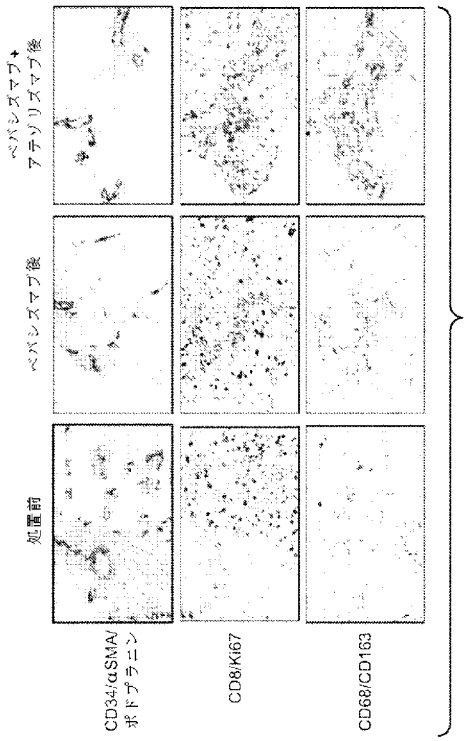
【図５】


処置前
ペバシズマブ後
ペバシズマブ＋アテゾリズマブ後
CD31
CD8
MHC-I
PD-L1

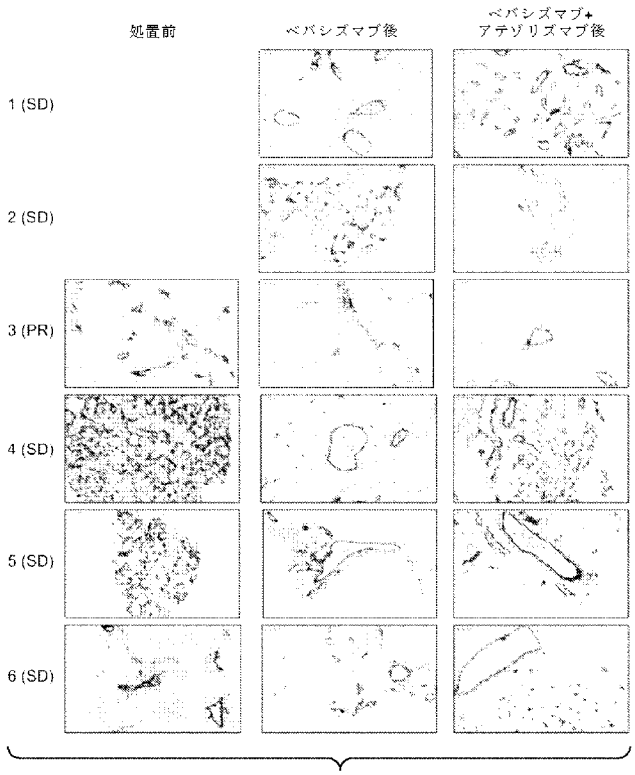
【図６】


% CD31 VPOSVE
（処置前からの変化倍数）
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
処置前
ベバシズマブ後
ベバシズマブ+アテゾリズマブ後
CD8 IHC
（処置前からの変化倍数）
P = 0.0564
20
15
10
5
0
MHC-I（Hスコア）
P = 0.0358
300
200
100
0

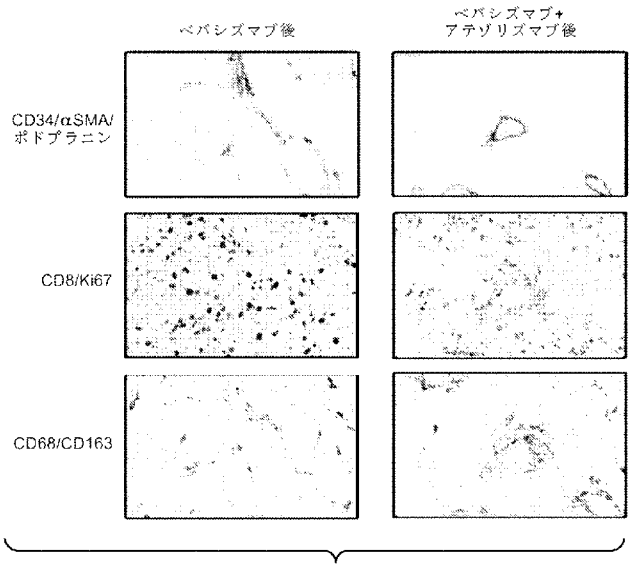
【図７】


ベバシズマブ+アテゾリズマブ後
ベバシズマブ後
処置前
CD34/αSMA/ポドプラニン
CD8/Ki67
CD68/CD163

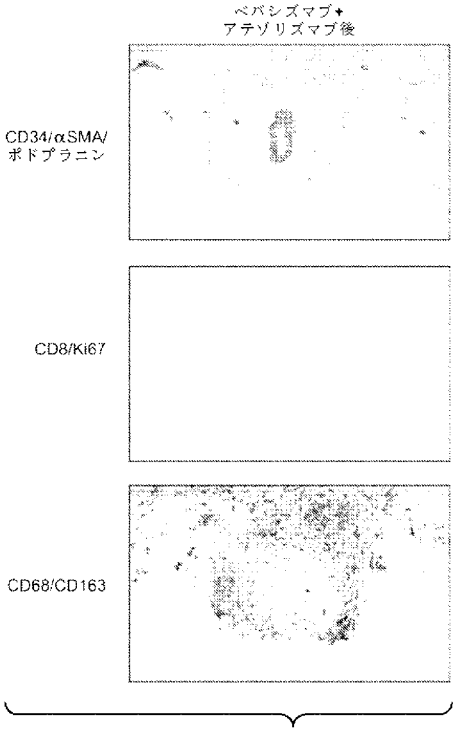
【図８】


処置前
ベバシズマブ後
ベバシズマブ+アテゾリズマブ後
1 (SD)
2 (SD)
3 (PR)
4 (SD)
5 (SD)
6 (SD)

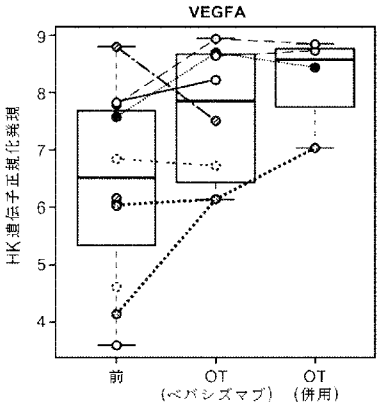
【図９】


ベバシズマブ後
ベバシズマブ+アテゾリズマブ後
CD34/αSMA/ポドプラニン
CD8/Ki67
CD68/CD163

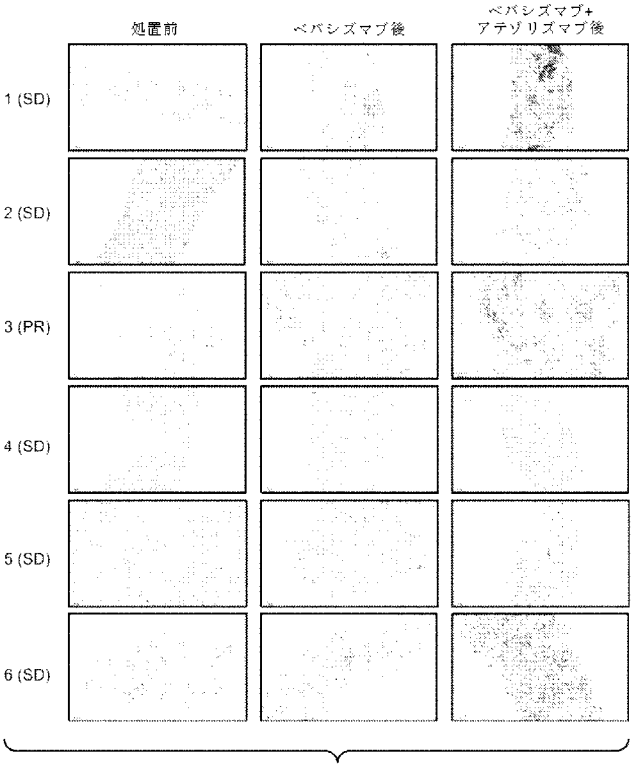
【図１０】



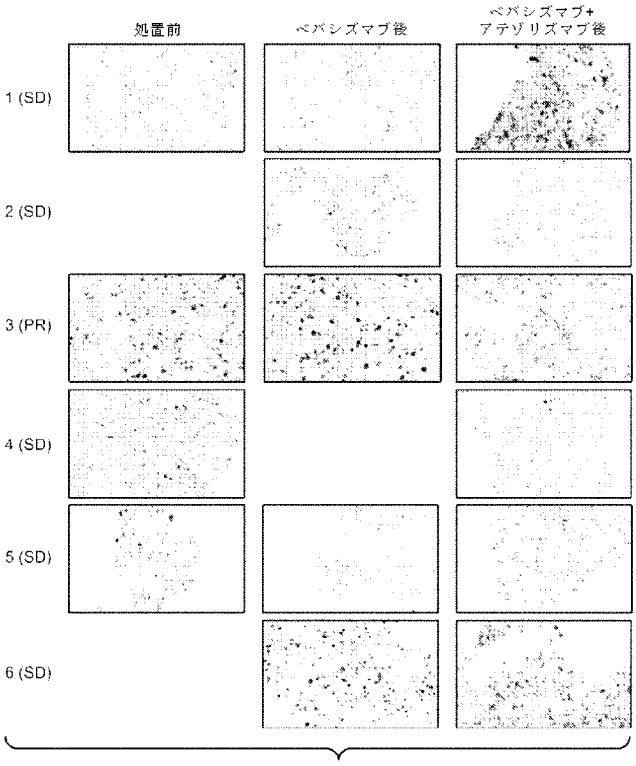
【図１１】



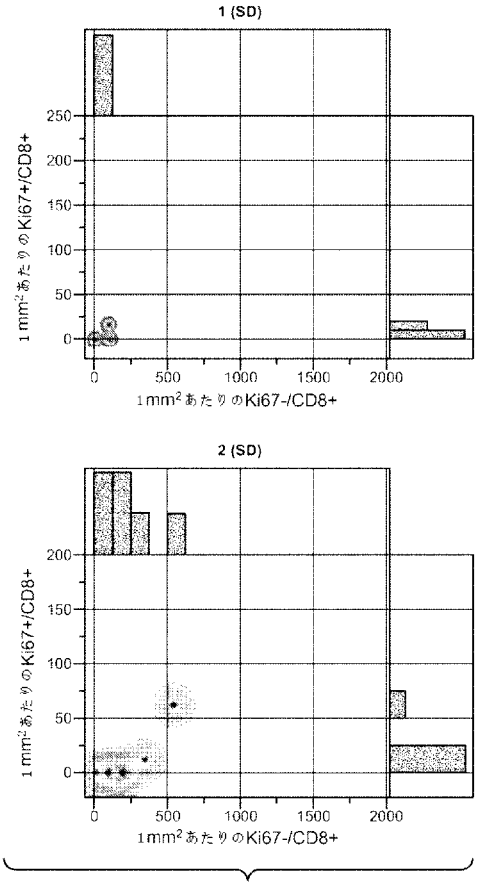
【図１２】



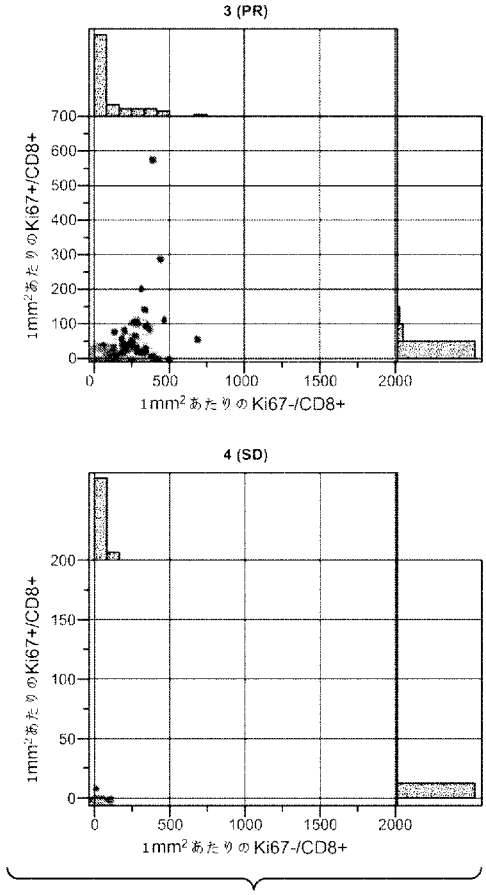
【図１３】



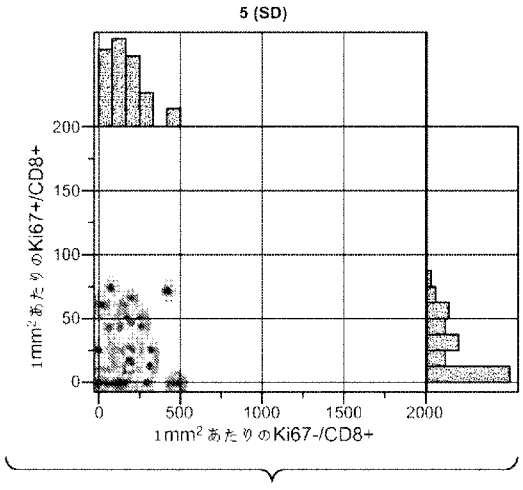
【図１４Ａ】



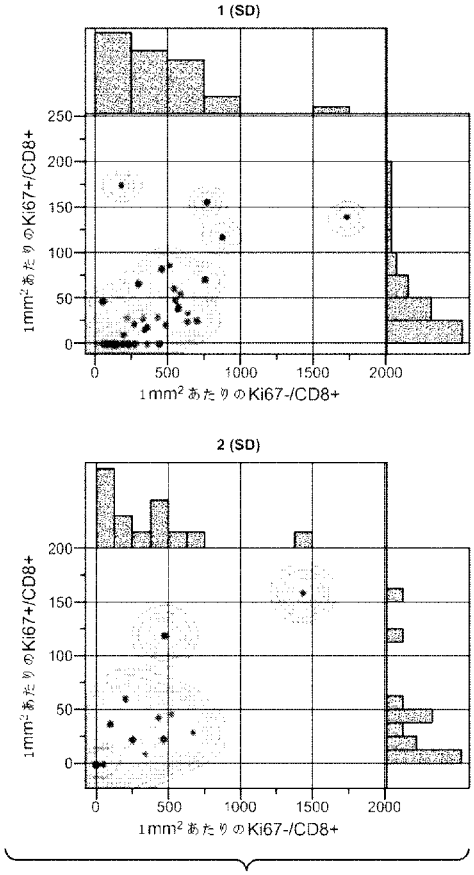
【図１４Ｂ】



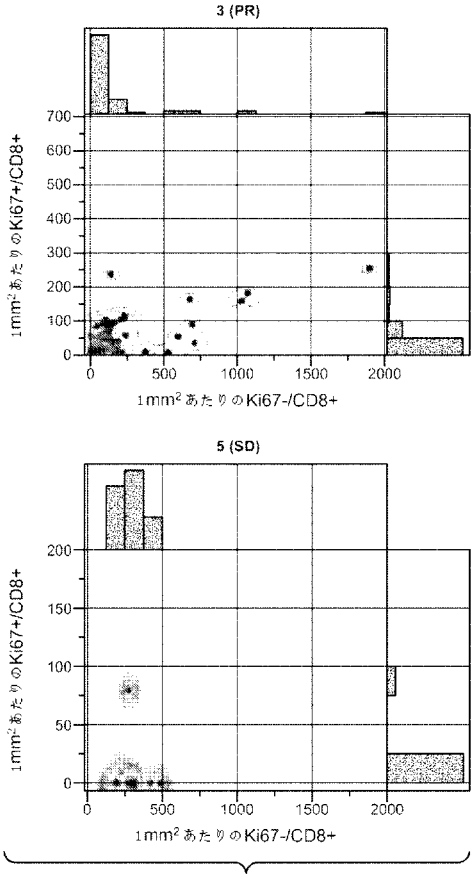
【図１４Ｃ】



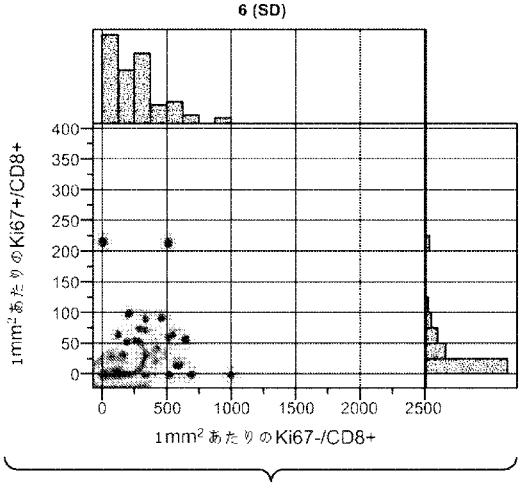
【図１５Ａ】



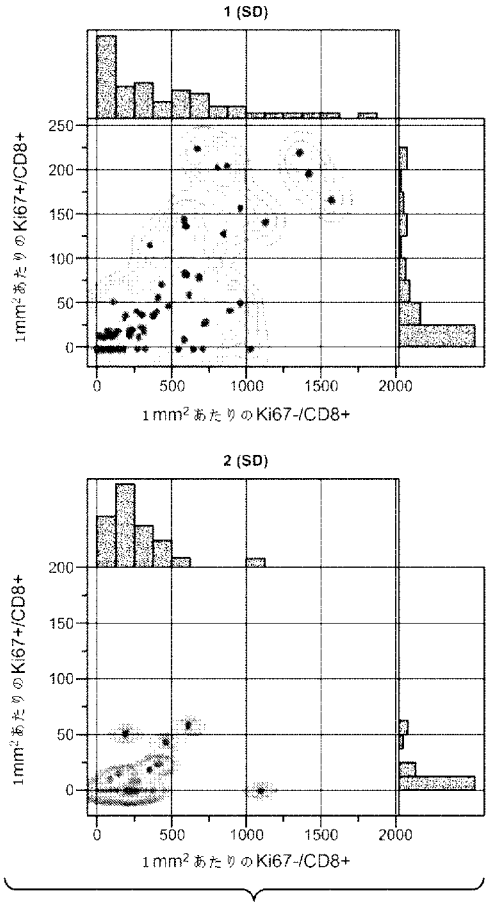
【図１５Ｂ】



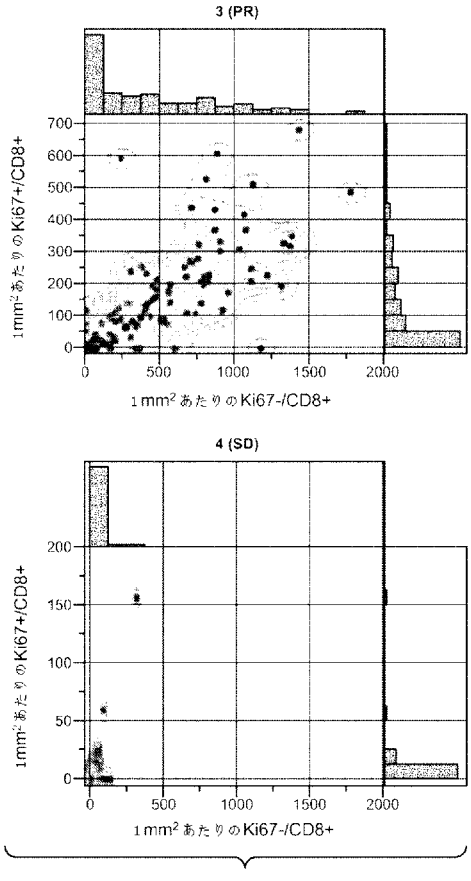
【図１５Ｃ】



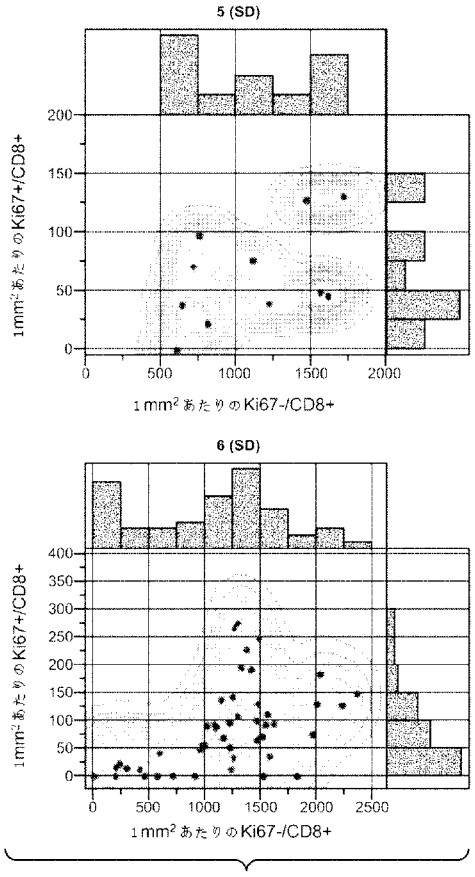
【図１６Ａ】



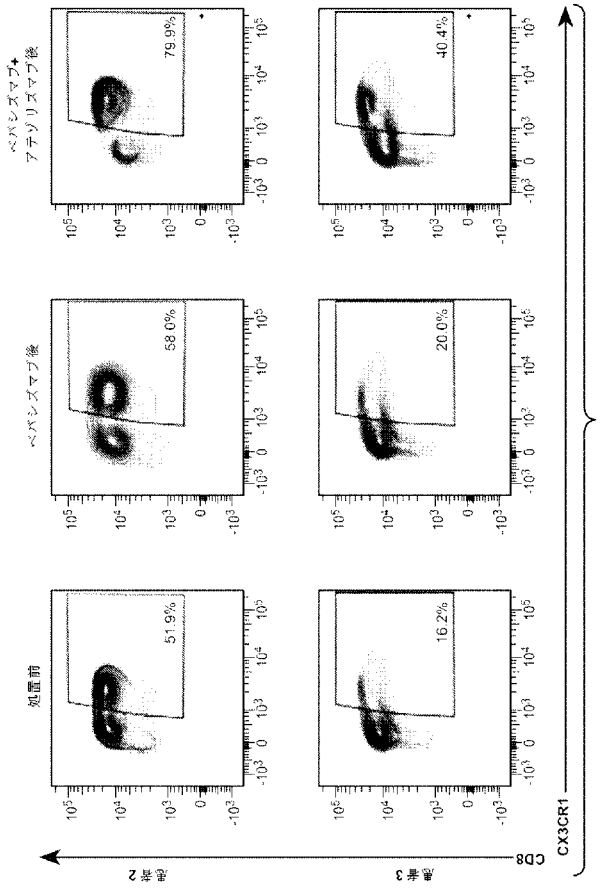
【図１６Ｂ】



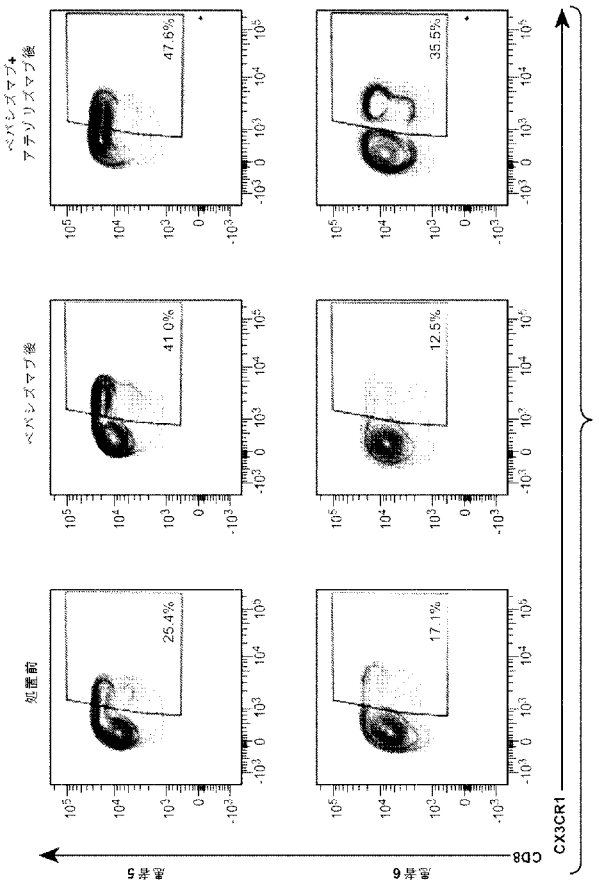
【図１６Ｃ】



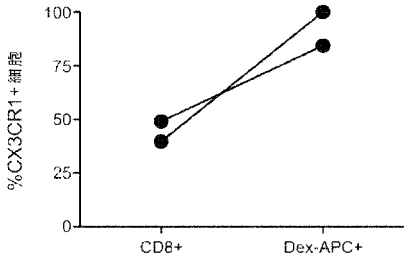
【図１７Ａ】



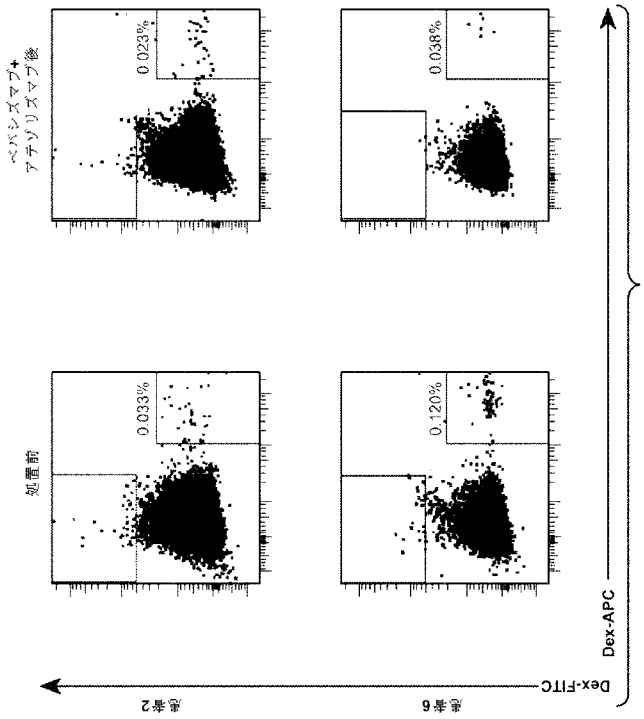
【図１７Ｂ】



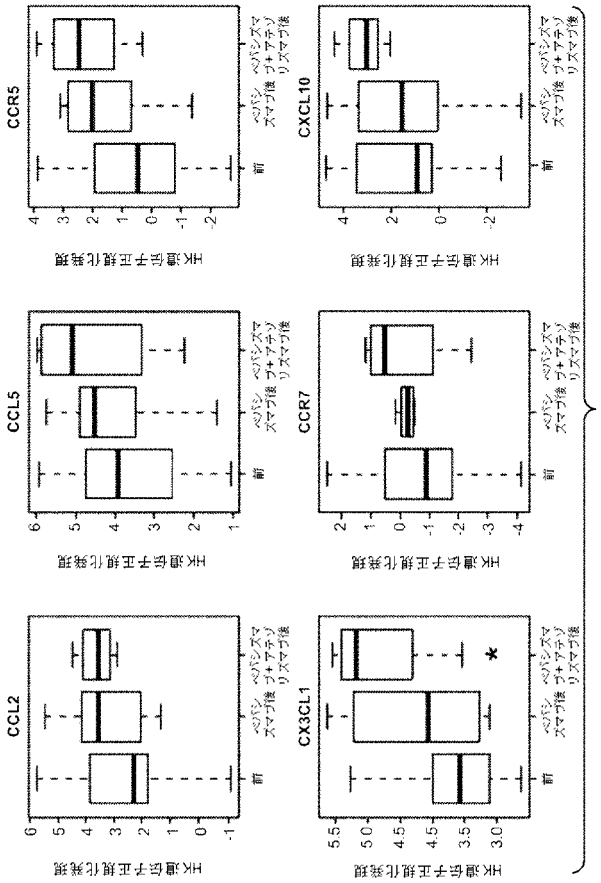
【図１８】



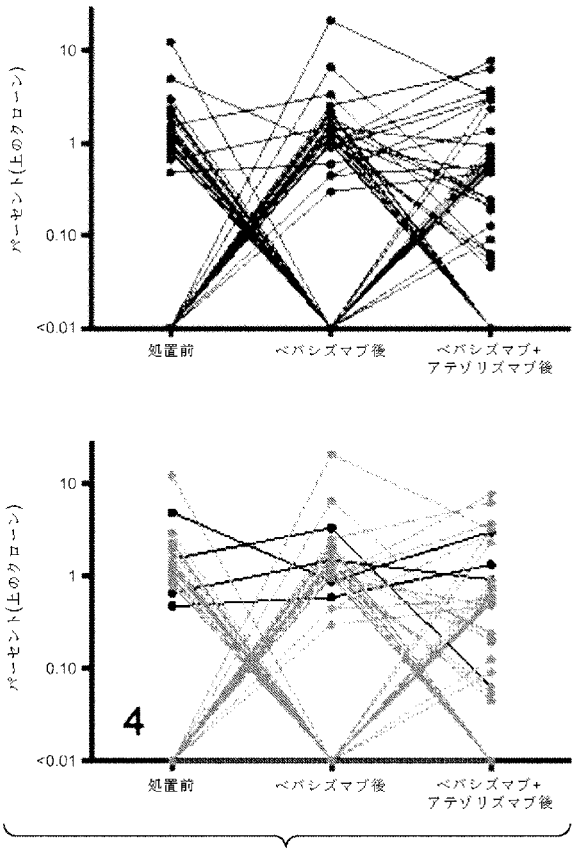
【図１９】



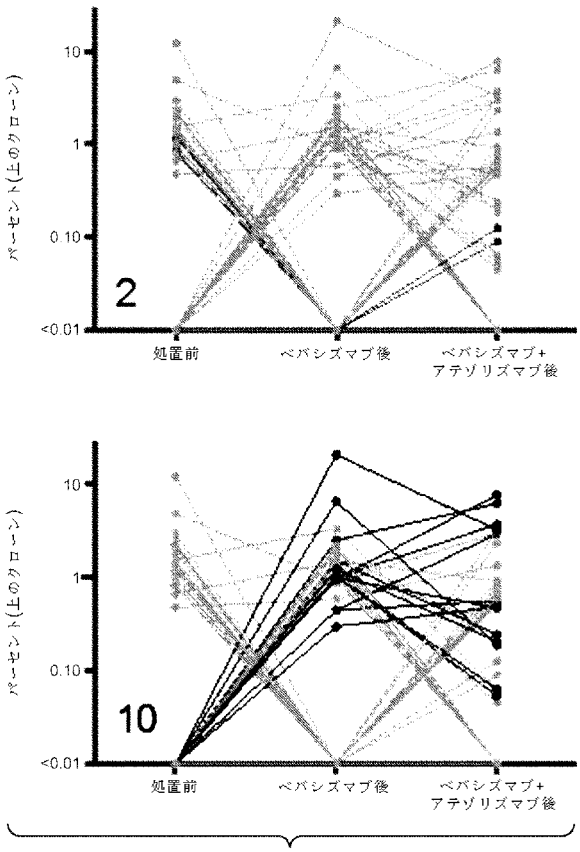
【図２０】



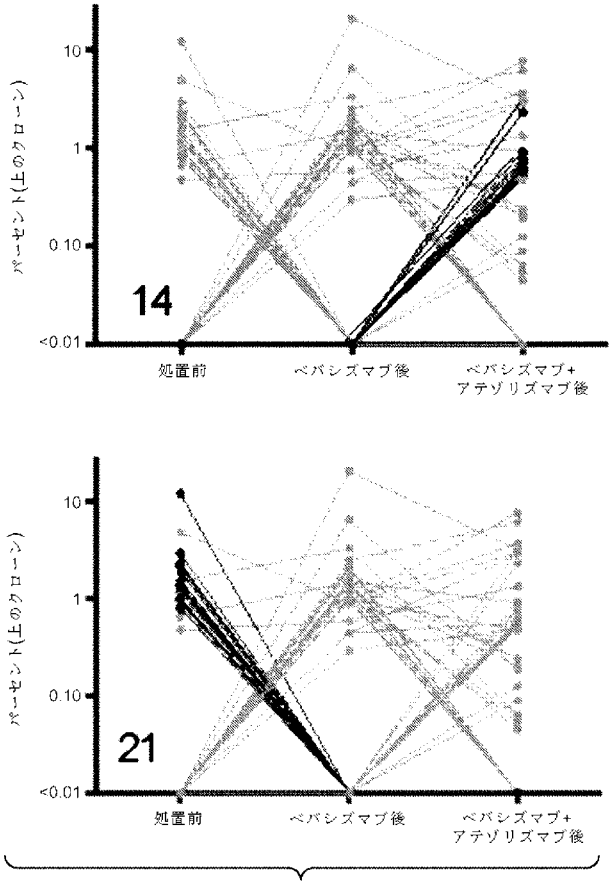
【図２１Ａ】



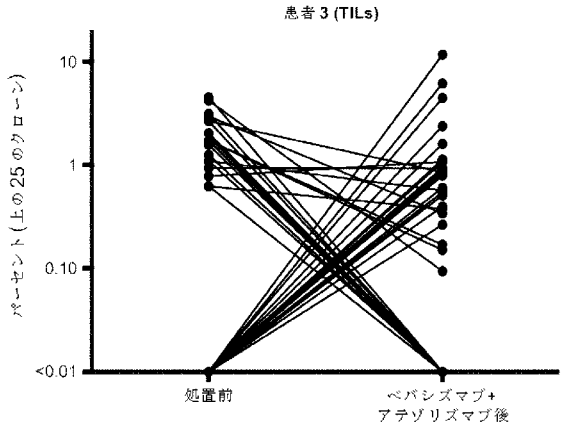
【図２１Ｂ】



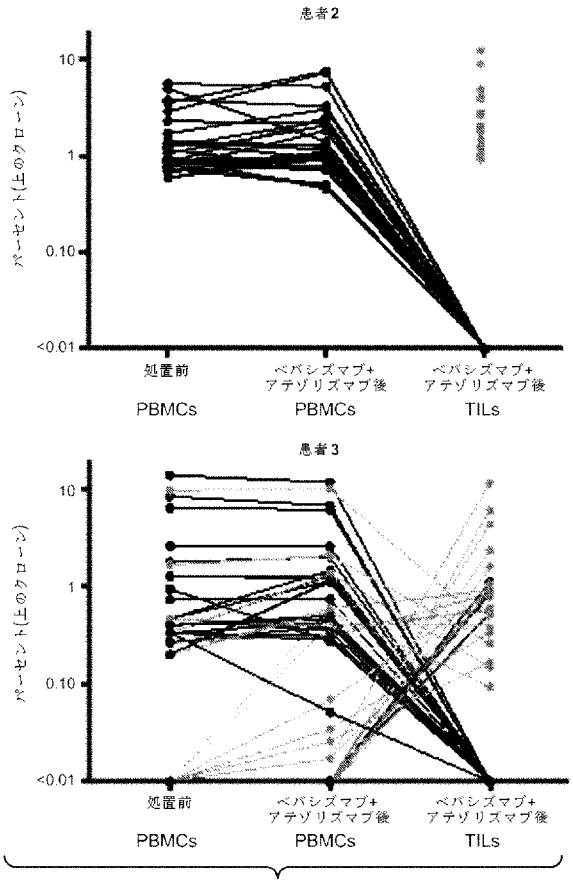
【図２１Ｃ】



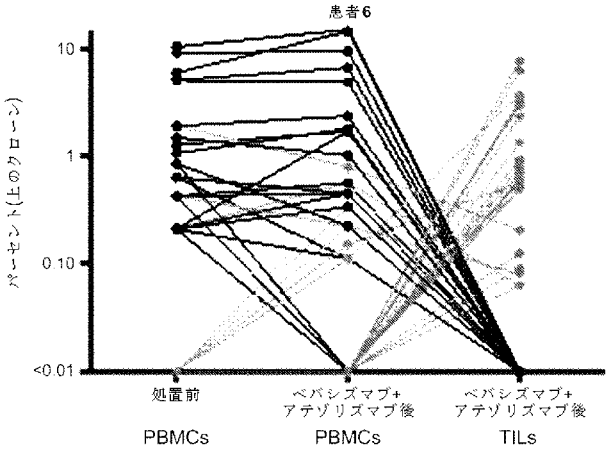
【図２２】



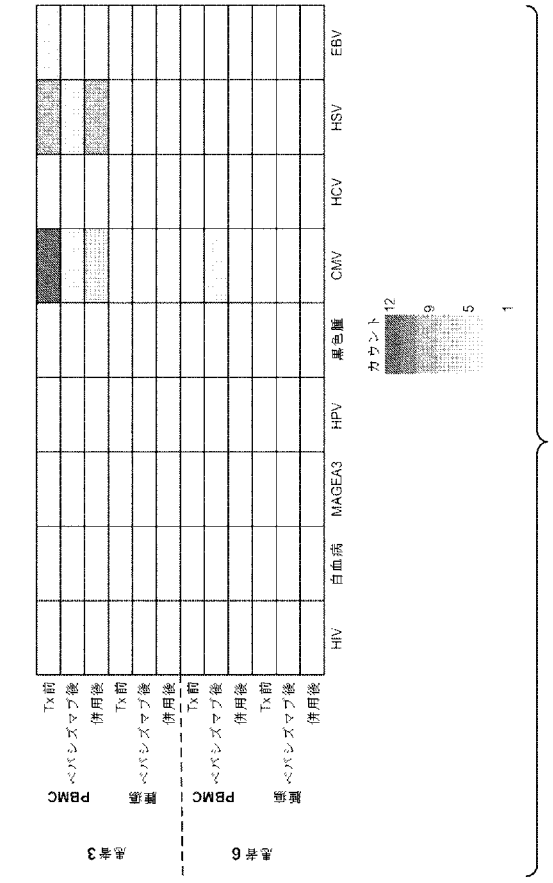
【図２３Ａ】



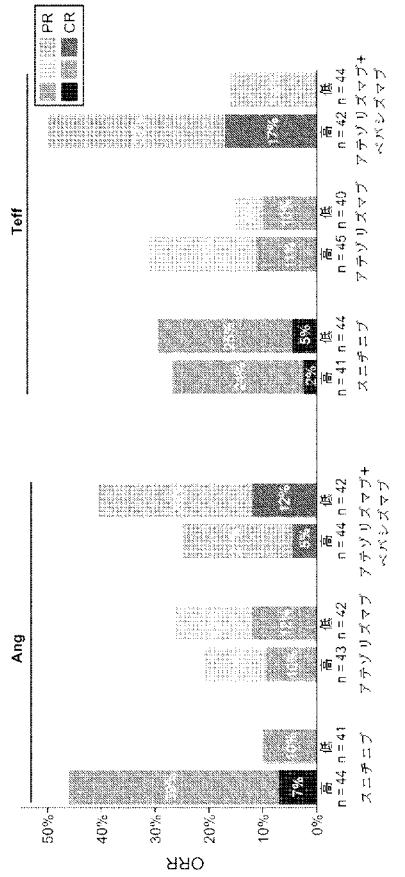
【図２３Ｂ】



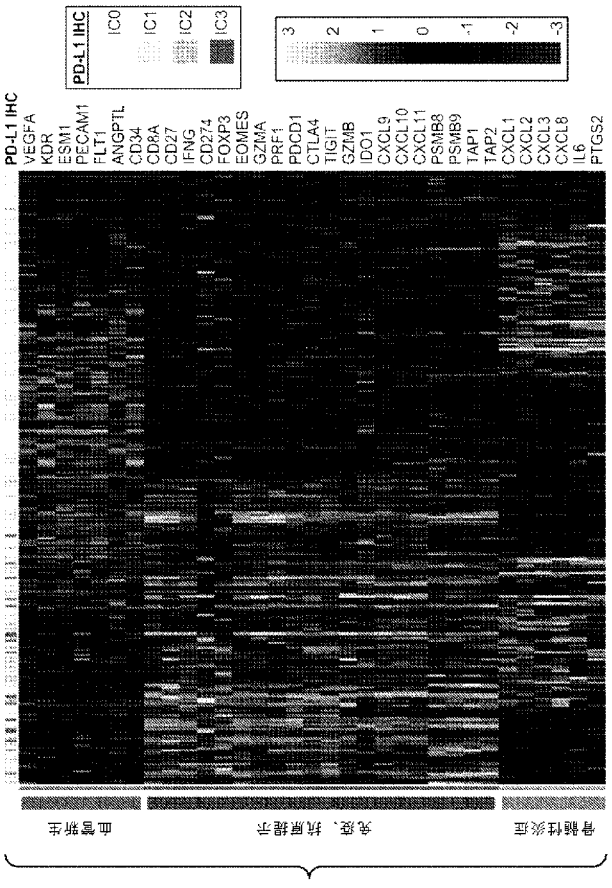
【図２４】



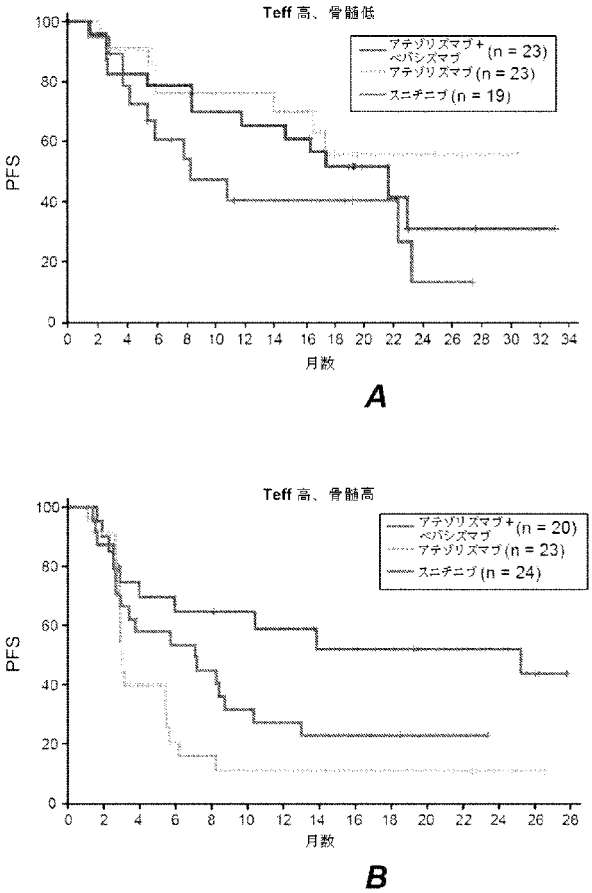
【図２５】



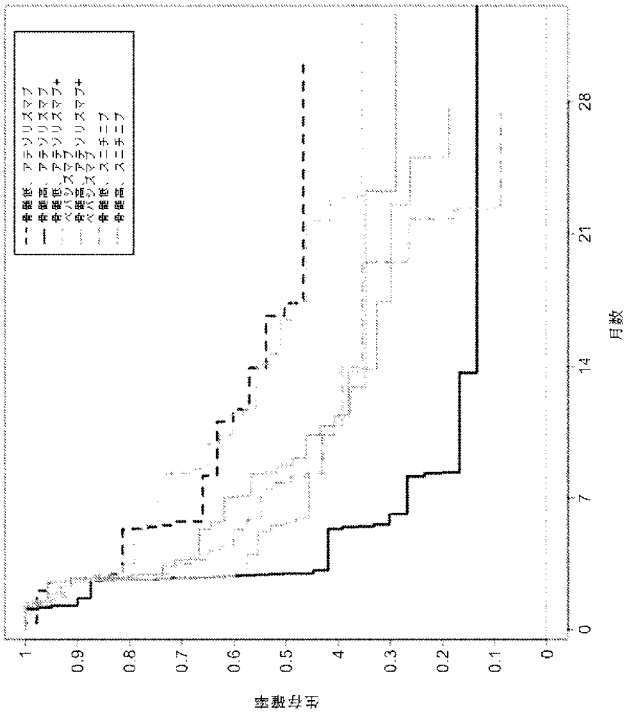
【図２６】



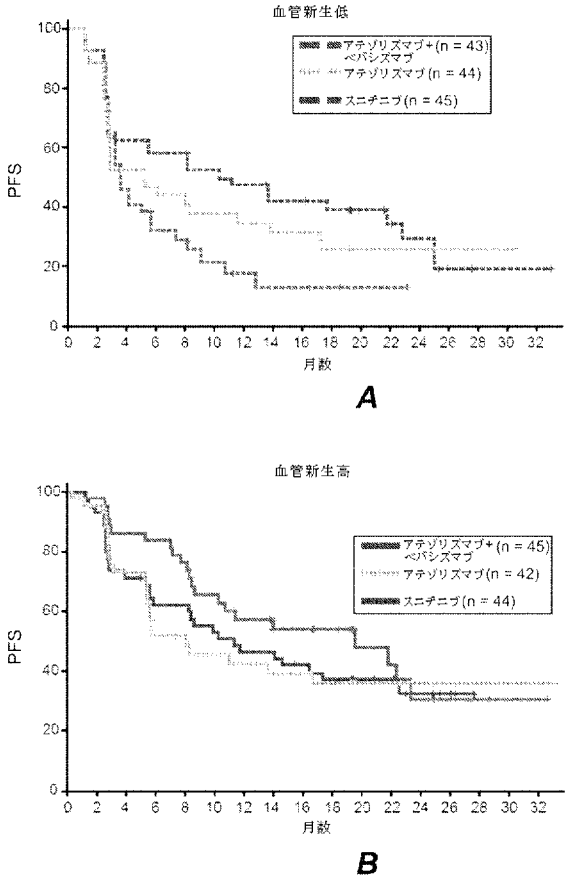
【図２７】



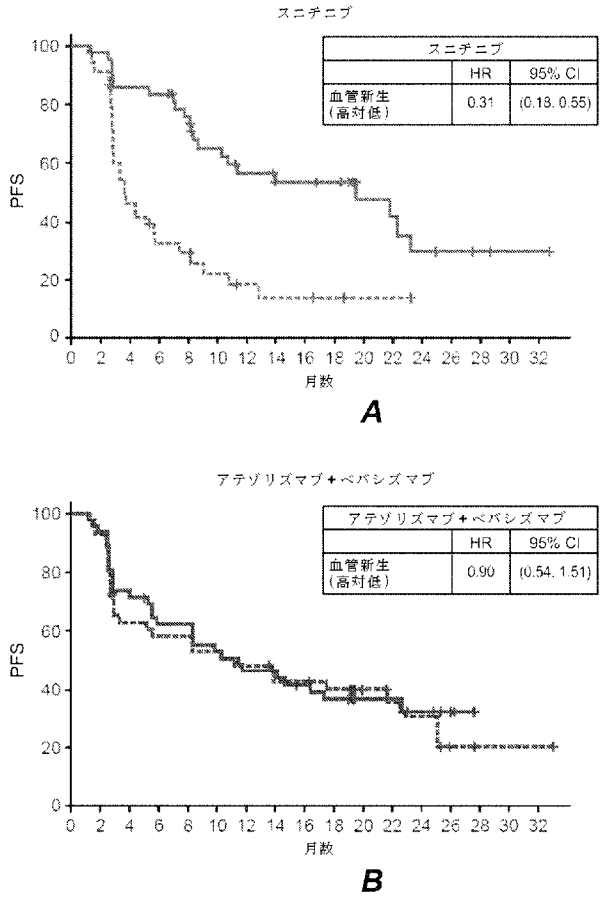
【図２８】



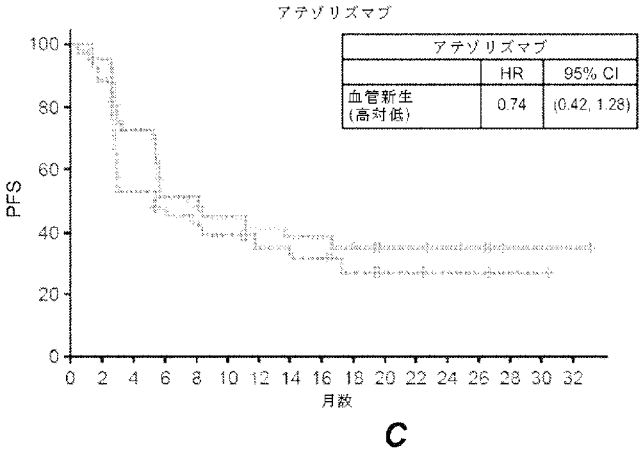
【図２９】



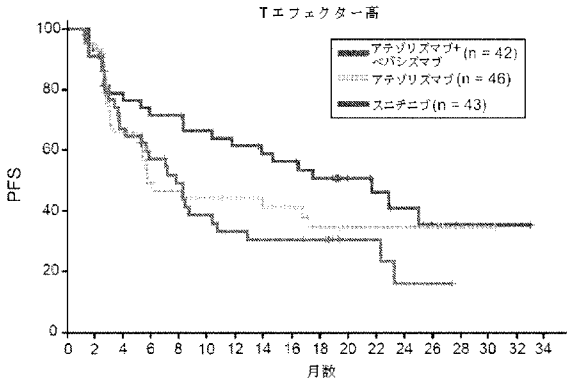
【図３０－１】



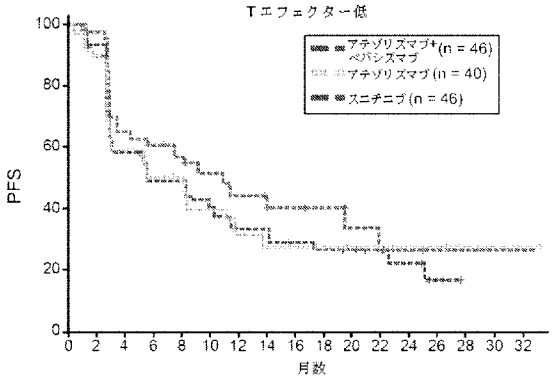
【図３０－２】



【図３１】

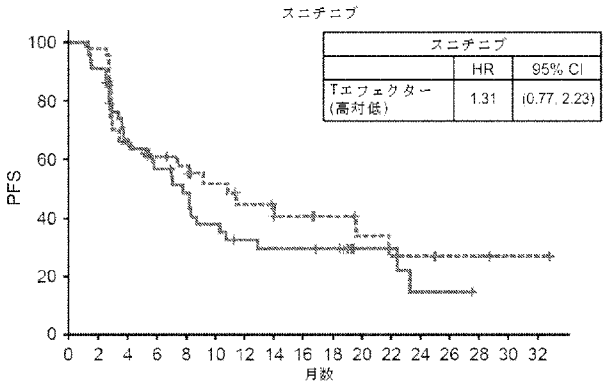


A

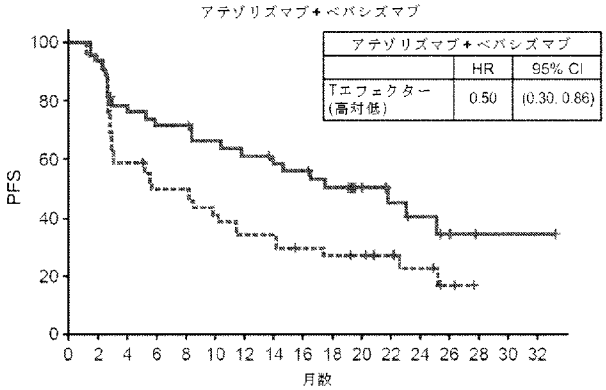


B

【図３２－１】

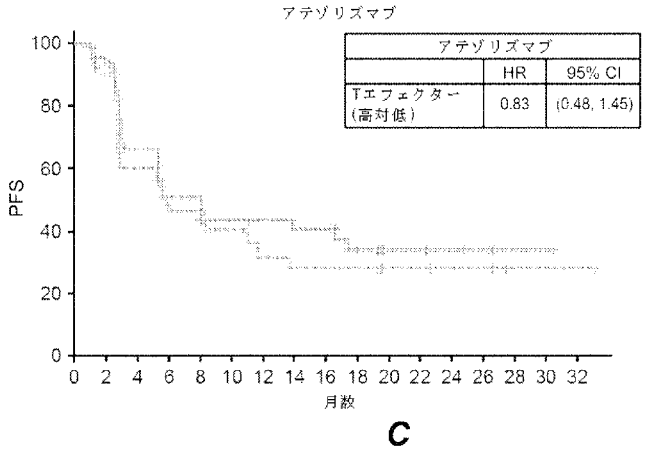


A



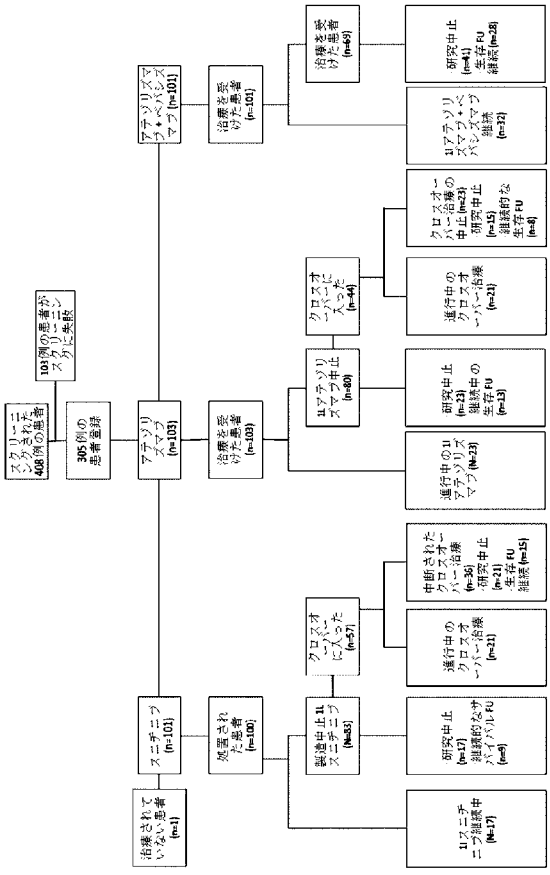
B

【図３２－２】

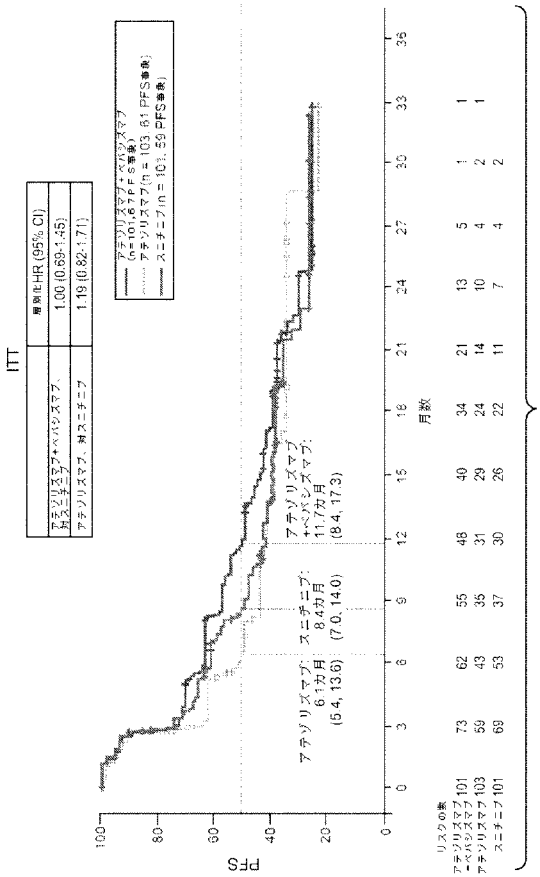


C

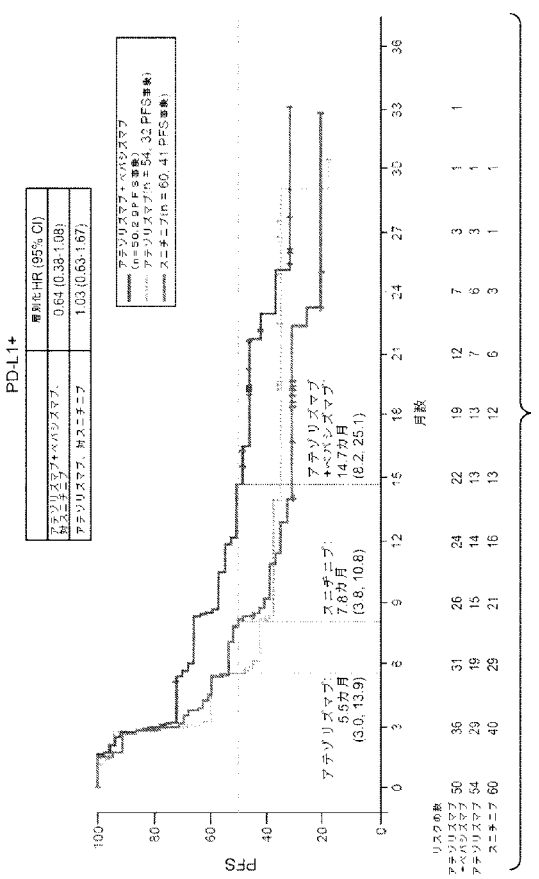
【図３３】



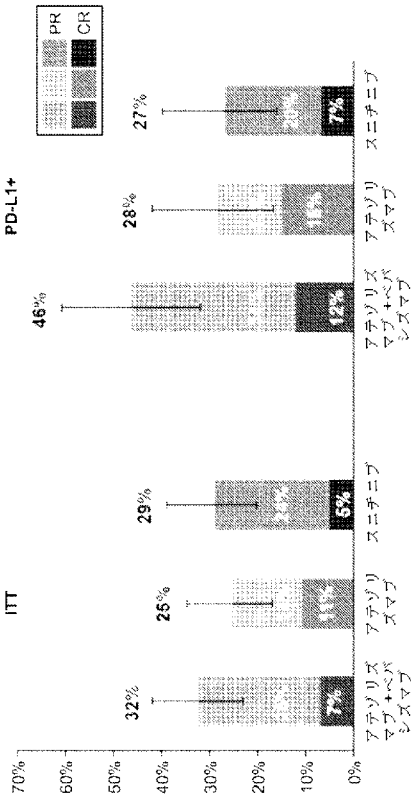
【図３４Ａ】



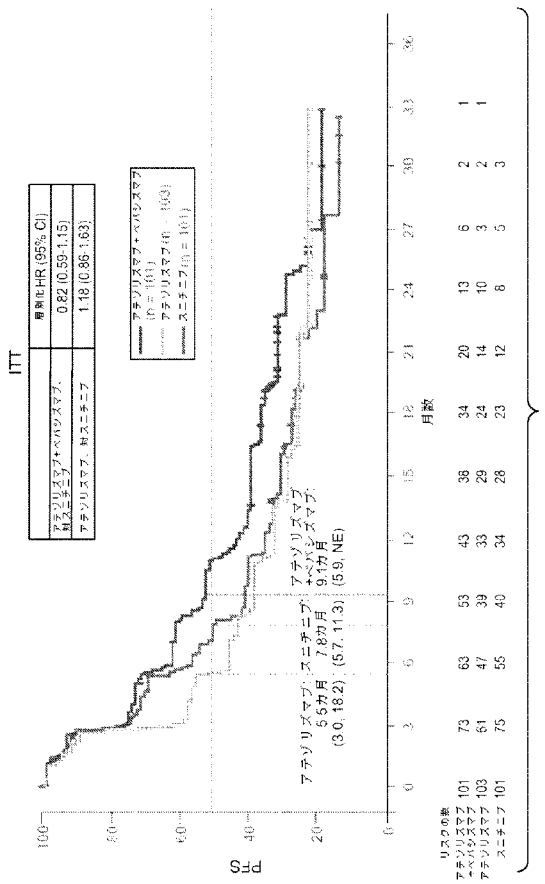
【図３４Ｂ】



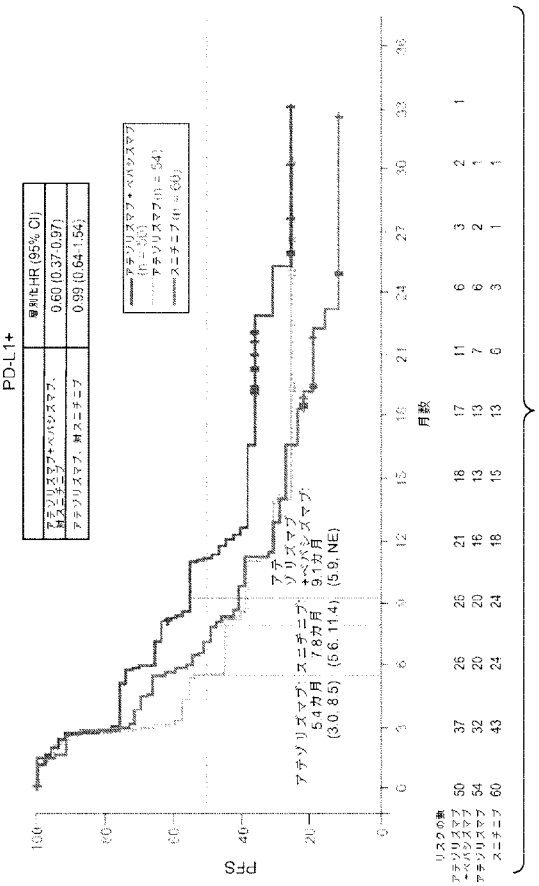
【図３４Ｃ】



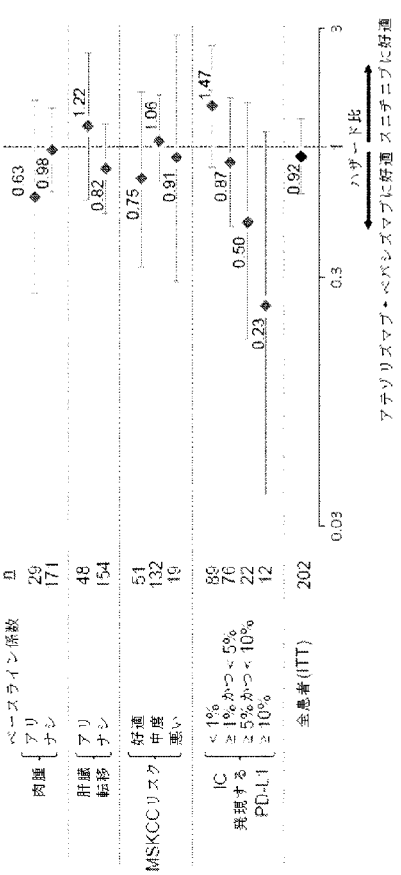
【図３５Ａ】



【図３５Ｂ】

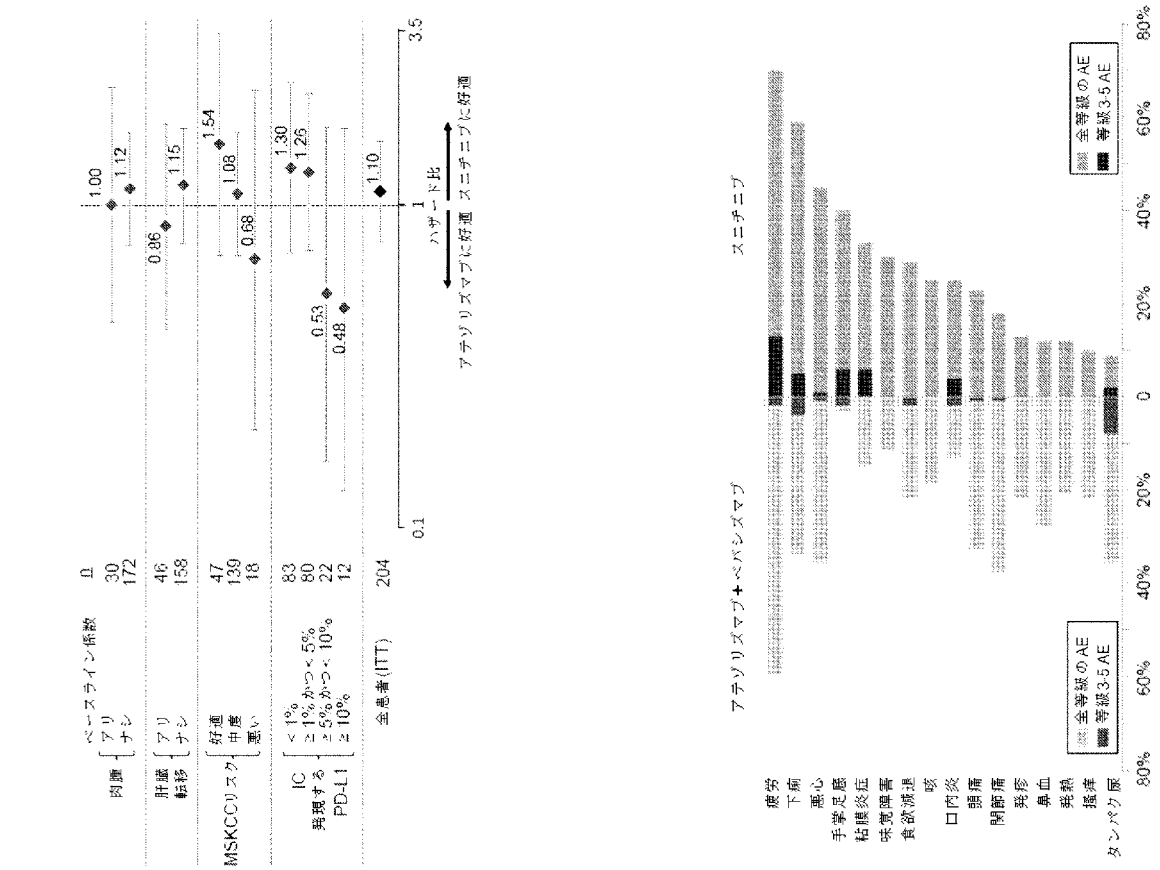


【図３６Ａ】

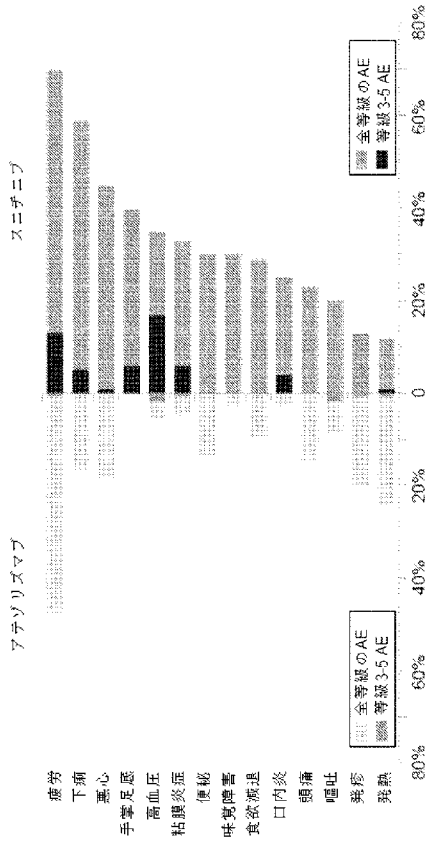


【図３６Ｂ】

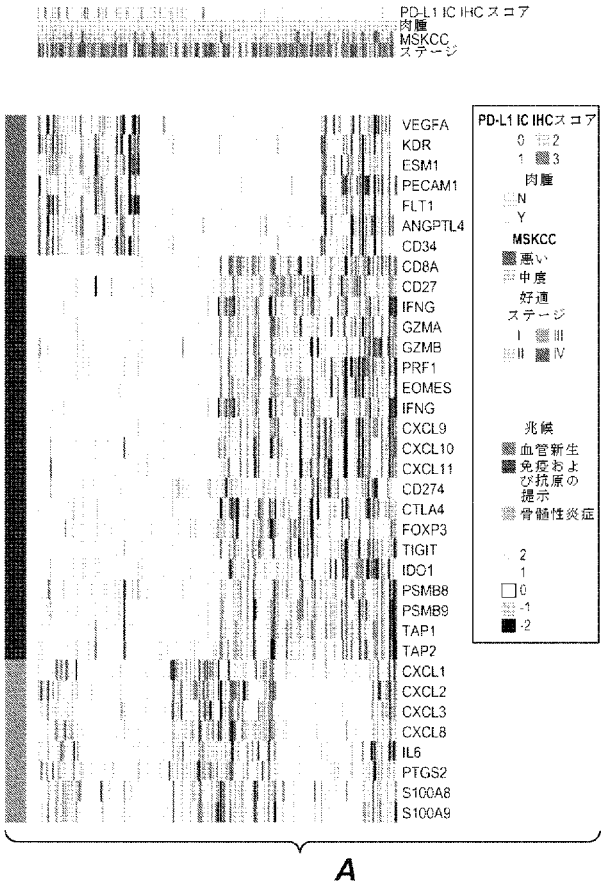
【図３７Ａ】



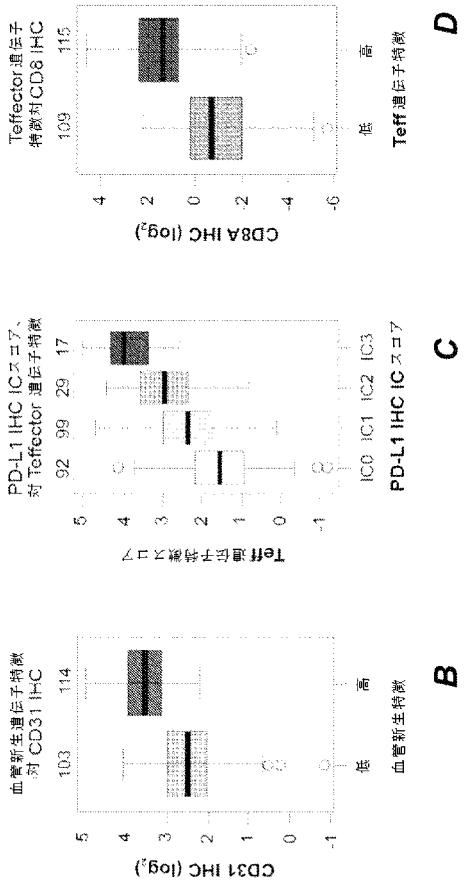
【図３７Ｂ】



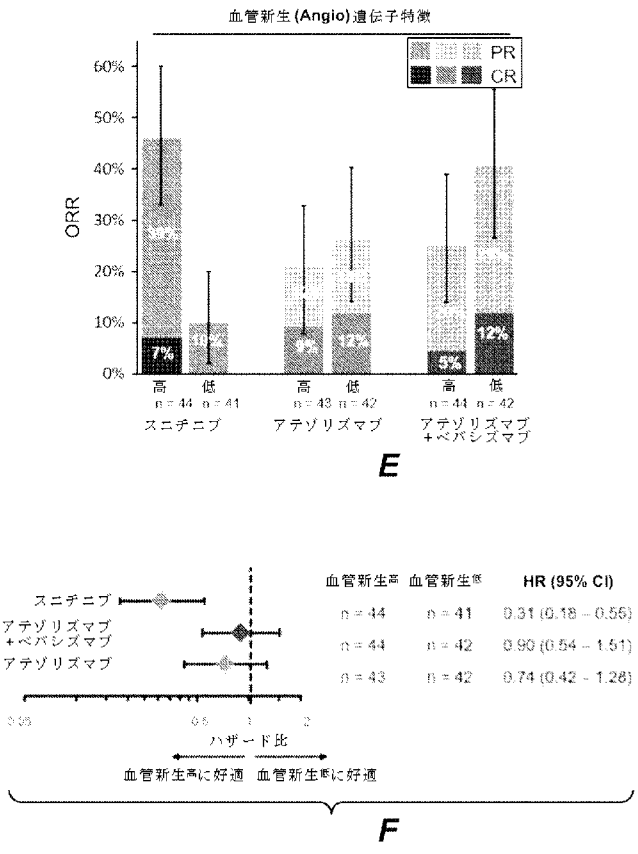
【図３８－１】



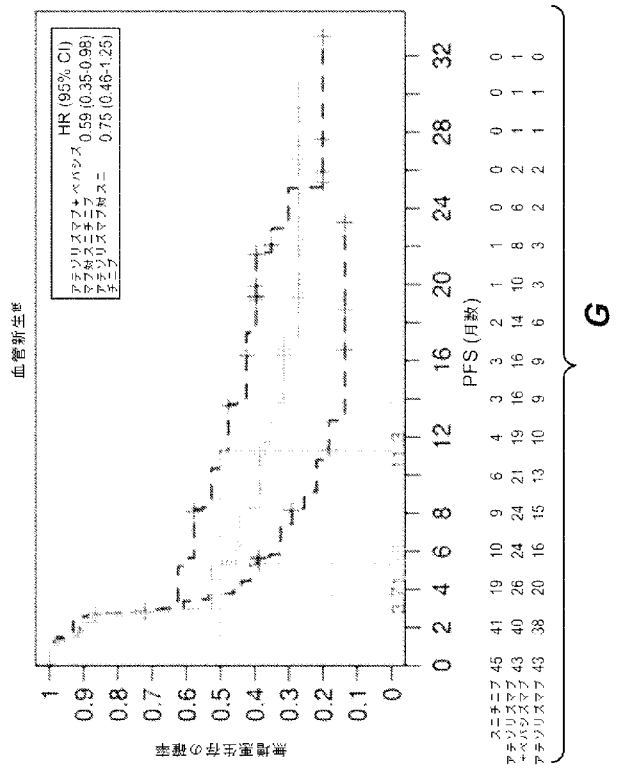
【図３８－２】



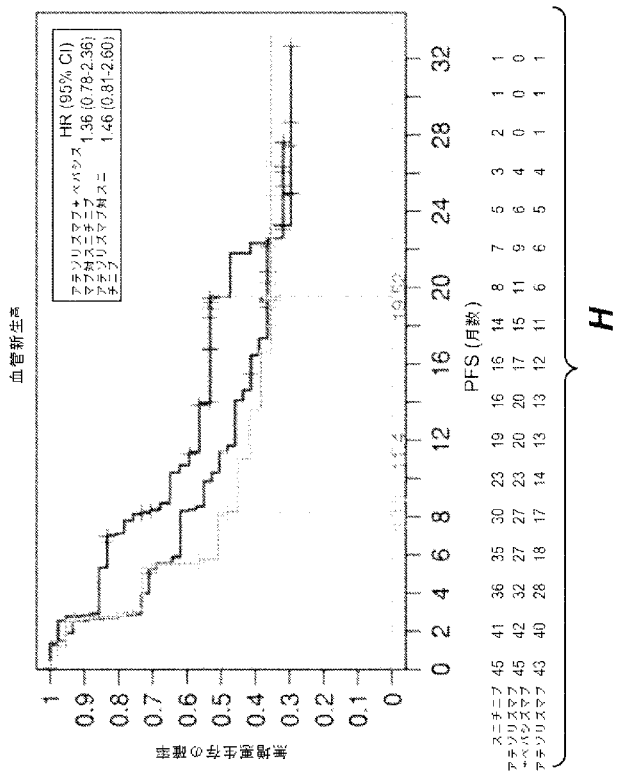
【図３８－３】



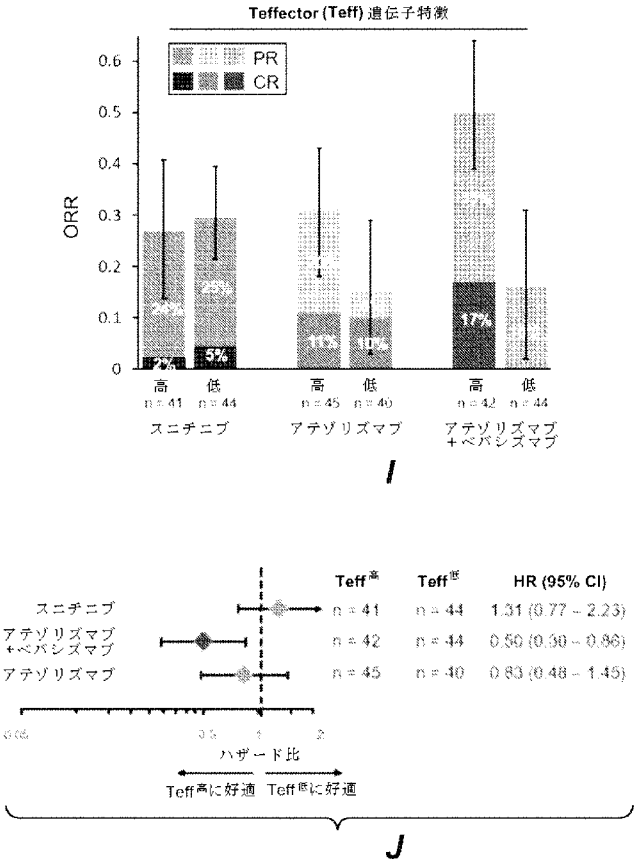
【図３８－４】



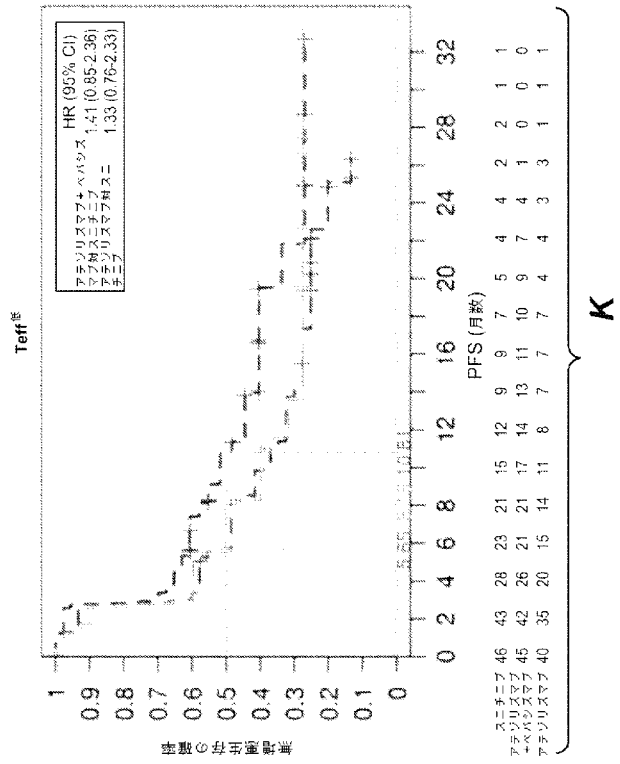
【図３８－５】



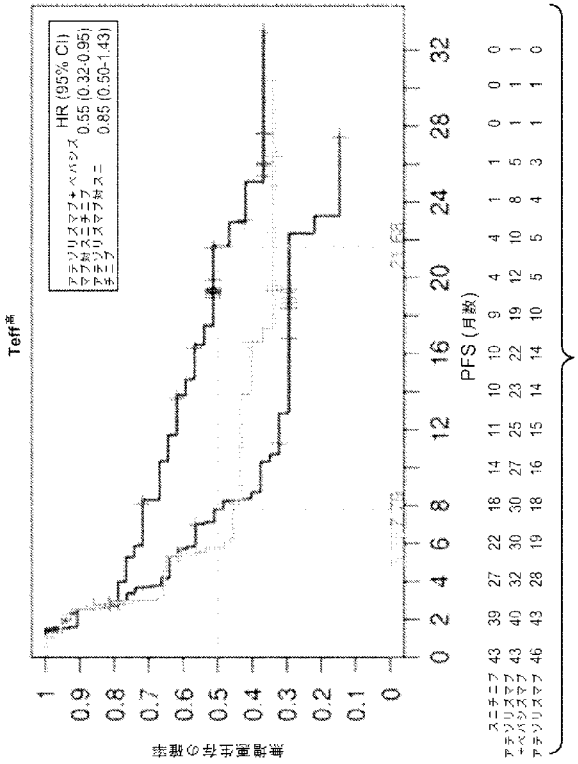
【図３８－６】



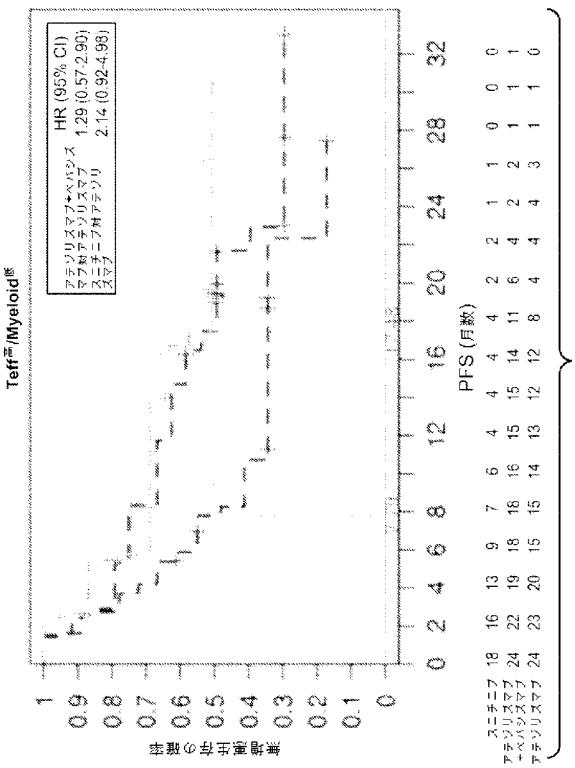
【図３８－７】



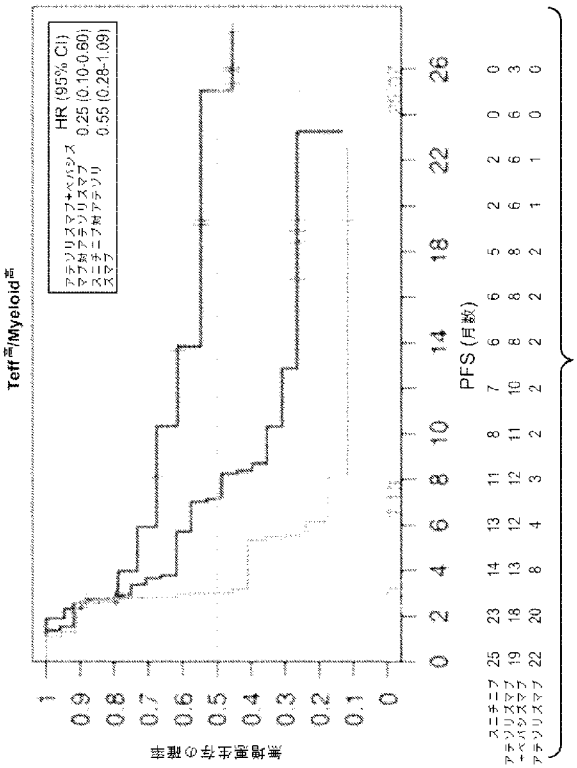
【図３８－８】



【図３８－９】



【図３８－１０】



【配列表】
2020513788000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/020460

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12Q1/6886
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)
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, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2015/119930 A1 (PFIZER [US]; MERCK SHARP & DOHME [US]) 13 August 2015 (2015-08-13) page 33, lines 14-20, paragraph 148 paragraph [0128]; claims 9,14 -----	1-188
Y	WO 2016/200835 A1 (GENENTECH INC [US]) 15 December 2016 (2016-12-15) paragraph [0050] paragraphs [615(b)], [616(d)(e)]; example 3 ----- -/--	1-188

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
25 April 2018	10/07/2018

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Aguilera, Miguel

3

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/020460

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JEFFREY J. WALLIN ET AL: "Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 7, 30 August 2016 (2016-08-30), page 12624, XP055396190, DOI: 10.1038/ncomms12624 the whole document	1-188
X	US 2015/071910 A1 (KOWANETZ MARCIN [US] ET AL) 12 March 2015 (2015-03-12)	108-125
Y	paragraphs [0138], [0433]; claim 14	1-188
X	ALEJO RODRIGUEZ-VIDA ET AL: "Predictive and prognostic biomarkers of targeted agents and modern immunotherapy in renal cell carcinoma: Table 1", ESMO OPEN, vol. 1, no. 3, 1 May 2016 (2016-05-01), page e000013, XP055470188, DOI: 10.1136/esmoopen-2015-000013 page 9, column 1, paragraph 2	108-125
X	X.-D. LIU ET AL: "Resistance to Antiangiogenic Therapy Is Associated with an Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Metastatic Renal Cell Carcinoma", CANCER IMMUNOLOGY RESEARCH, vol. 3, no. 9, 26 May 2015 (2015-05-26), pages 1017-1029, XP055470192, US ISSN: 2326-6066, DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0244 page 3	108-125

3

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/020460

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.:

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.:

1-188(partially)

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/US2018/020460

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-188(partially)

Methods to identify individuals for treatment or selecting therapy for kidney cancer comprising determining the expression level of CD8A. Therapeutic uses comprising said methods. Kits comprising reagents and instructions to carry out said methods.

2-33. claims: 1-188(partially)

Methods to identify individuals for treatment or selecting therapy for kidney cancer comprising determining the expression level of EOMES. Therapeutic uses comprising said methods. Kits comprising reagents and instructions to carry out said methods.

.

[idem for each one of the genes listed in claim 1]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2018/020460

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015119930 A1	13-08-2015	AU 2015214390 A1	04-08-2016
		BR 112016017256 A2	17-10-2017
		CA 2937521 A1	13-08-2015
		CN 105960415 A	21-09-2016
		EA 201691376 A1	30-01-2017
		EP 3102605 A1	14-12-2016
		JP 2017506227 A	02-03-2017
		KR 20160108566 A	19-09-2016
		SG 11201605824X A	30-08-2016
		TW 201615212 A	01-05-2016
		US 2017166641 A1	15-06-2017
		WO 2015119930 A1	13-08-2015
WO 2016200835 A1	15-12-2016	AU 2016274584 A1	04-01-2018
		CA 2988420 A1	15-12-2016
		CN 107750164 A	02-03-2018
		EP 3303397 A1	11-04-2018
		KR 20180025888 A	09-03-2018
		US 2017000885 A1	05-01-2017
		WO 2016200835 A1	15-12-2016
US 2015071910 A1	12-03-2015	AR 095363 A1	14-10-2015
		US 2015071910 A1	12-03-2015
		US 2017052188 A1	23-02-2017

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
A61K	*39/395*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61P	*35/04*	*(2006.01)*	A61K	39/395	N	
A61K	*31/404*	*(2006.01)*	A61K	39/395	D	
A61K	*31/4439*	*(2006.01)*	A61K	39/395	T	
A61K	*31/506*	*(2006.01)*	A61P	35/04		
A61K	*31/47*	*(2006.01)*	A61K	31/404		
C12Q	*1/686*	*(2018.01)*	A61K	31/4439		
C12Q	*1/6813*	*(2018.01)*	A61K	31/506		
C12Q	*1/6869*	*(2018.01)*	A61K	31/47		
G01N	*33/53*	*(2006.01)*	C12Q	1/686	Z	
G01N	*33/574*	*(2006.01)*	C12Q	1/6813	Z	
			C12Q	1/6869	Z	
			G01N	33/53	M	
			G01N	33/574	Z	

(31)優先権主張番号 62/572,979
(32)優先日 平成29年10月16日(2017.10.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(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

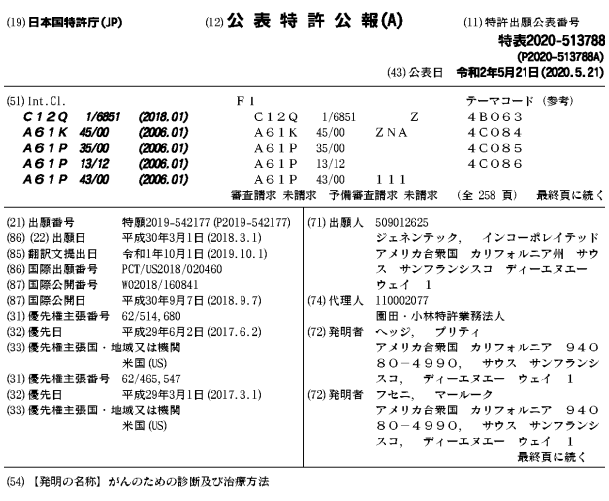
（特許庁注：以下のものは登録商標）
1．ＵＮＩＸ
2．ＭＡＴＬＡＢ

Fターム(参考)											
	4B063	QA01	QA13	QA18	QA19	QQ02	QQ08	QQ42	QR08	QR32	QR55
		QR56	QR62	QS25	QS34	QX02					
	4C084	AA17	AA19	MA02	NA05	NA14	ZA811	ZB261	ZC412	ZC511	ZC751
	4C085	AA13	AA14	BB01	CC23	EE01	EE03				
	4C086	AA01	AA02	BC13	BC28	BC37	BC42	GA07	GA08	MA01	MA02
		MA04	NA05	NA14	ZA81	ZB26	ZC20	ZC41	ZC51	ZC75	

专利名称(译)	癌症的诊断和治疗方法		
公开(公告)号	JP2020513788A	公开(公告)日	2020-05-21
申请号	JP2019542177	申请日	2018-03-01
[标]申请(专利权)人(译)	健泰科生物技术公司		
申请(专利权)人(译)	Genentech公司		
[标]发明人	ヘッジプリティ フセニマールーク		
发明人	ヘッジ, プリティ フセニ, マールーク		
IPC分类号	C12Q1/6851 A61K45/00 A61P35/00 A61P13/12 A61P43/00 A61K39/395 A61P35/04 A61K31/404 A61K31/4439 A61K31/506 A61K31/47 C12Q1/686 C12Q1/6813 C12Q1/6869 G01N33/53 G01N33/574		
CPC分类号	A61P35/04 C12Q1/6886 C12Q2600/106 C12Q2600/158 A61K31/404 A61K39/39558 A61K45/06 A61K2039/507 C07K16/22 C07K16/2827 C07K2317/21 C07K2317/24 C07K2317/56 C07K2317/76 G01N33/5748		
FI分类号	C12Q1/6851.Z A61K45/00.ZNA A61P35/00 A61P13/12 A61P43/00.111 A61P43/00.121 A61K39/395.N A61K39/395.D A61K39/395.T A61P35/04 A61K31/404 A61K31/4439 A61K31/506 A61K31/47 C12Q1/686.Z C12Q1/6813.Z C12Q1/6869.Z G01N33/53.M G01N33/574.Z		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR55 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4C084/AA17 4C084/AA19 4C084/MA02 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084/ZA811 4C084/ZB261 4C084/ZC412 4C084/ZC511 4C084/ZC751 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB01 4C085/CC23 4C085/EE01 4C085/EE03 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC13 4C086/BC28 4C086/BC37 4C086/BC42 4C086/GA07 4C086/GA08 4C086/MA01 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/NA05 4C086/NA14 4C086/ZA81 4C086/ZB26 4C086/ZC20 4C086/ZC41 4C086/ZC51 4C086/ZC75		
优先权	62/514680 2017-06-02 US 62/465547 2017-03-01 US 62/572979 2017-10-16 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明，癌症（例如，肾癌（例如，肾细胞癌（RCC））），肺癌（例如，非小细胞肺癌（NSCLC））），膀胱癌（例如，尿路上皮膀胱癌（UBC））， 提供用于治疗肝癌（例如，肝细胞癌（HCC））），卵巢癌或乳腺癌（例如，三阴性乳腺癌（TNBC））的诊断方法，治疗方法和组合物。 本发明提供了在患有癌症的个体的样品中本文所述的一种或多种生物标志物的表达水平是VEGF拮抗剂（例如，抗VEGF抗体（例如，贝伐单抗）或VEGFR抑制）。 药物（例如多目标酪氨酸激酶抑制剂（例如舒尼替尼，阿西替尼，帕唑帕尼或卡博替尼））和PD-L1轴结合拮抗剂（例如PD-L1结合拮抗剂（例如抗PD-L1抗体，例如 Atezolizumab（MPDL3280A））或PD-1结合拮抗剂（例如抗PD-1抗体））或血管生成抑制剂（例如VEGF拮抗剂（例如VEGFR抑制剂（例如多靶酪氨酸激酶抑制）））。 药剂（例如舒尼替尼，阿西替尼，帕唑帕尼或卡博替尼））可用于预测治疗效果的方法中。 [选择图]无



(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2020-513788
(P2020-513788A)
(43)公表日　令和2年5月21日(2020.5.21)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12Q 1/6851	(2018.01)	C12Q	1/6851	Z	4B063
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	ZNA	4C084
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		4C085
A61P 13/12	(2006.01)	A61P	13/12		4C086
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 258 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2019-542177 (P2019-542177)	(71)出願人	509012625 ジェネンテック，　インコーポレイテッド アメリカ合衆国　カリフォルニア州　サウス　サンフランシスコ　ディーエヌエー　ウェイ　1
(86)(22)出願日	平成30年3月1日 (2018.3.1)		
(85)翻訳文提出日	令和1年10月1日 (2019.10.1)		
(86)国際出願番号	PCT/US2018/020460		
(87)国際公開番号	WO2018/160841		
(87)国際公開日	平成30年9月7日 (2018.9.7)	(74)代理人	110002077 園田・小林特許業務法人
(31)優先権主張番号	62/514,680		
(32)優先日	平成29年6月2日 (2017.6.2)	(72)発明者	ヘッジ，　プリティ アメリカ合衆国　カリフォルニア　94080－4990，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　1
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31)優先権主張番号	62/465,547	(72)発明者	フセニ，　マールーク アメリカ合衆国　カリフォルニア　94080－4990，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　1
(32)優先日	平成29年3月1日 (2017.3.1)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】がんのための診断及び治療方法