

(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2018-520996

(P2018-520996A)

(43) 公表日 平成30年8月2日(2018.8.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00	ZNA 4B063
C12Q 1/02 (2006.01)	C12Q 1/02	4C084
C12Q 1/68 (2018.01)	C12Q 1/68	A 4C085
C07K 16/18 (2006.01)	C07K 16/18	4H045
C07K 19/00 (2006.01)	C07K 19/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 115 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-558454 (P2017-558454)	(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28年5月12日 (2016.5.12)	(74) 代理人	110002077 園田・小林特許業務法人
(85) 翻訳文提出日	平成29年11月7日 (2017.11.7)	(72) 発明者	コワネッツ, マルチン アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80-4990, サウス サンフランシ スコ, ディーエヌエー ウェイ 1
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/032112	Fターム(参考)	4B063 QA20 QQ02 QQ08 QQ42 QQ52 QQ79 QR32 QR35 QR48 QR55 QR62 QR72 QR77 QS25 QS34 QS36 QX01
(87) 国際公開番号	W02016/183326		最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成28年11月17日 (2016.11.17)		
(31) 優先権主張番号	62/160,561		
(32) 優先日	平成27年5月12日 (2015.5.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/168,700		
(32) 優先日	平成27年5月29日 (2015.5.29)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 癌のための治療方法及び診断方法

(57) 【要約】

本発明は、癌、例えば非小細胞肺癌 (NSCLC) のための治療及び診断方法、ならびに組成物を提供する。本発明は、NSCLCを治療する方法、NSCLCに罹患している患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いかどうかを判定する方法、NSCLCに罹患している患者のPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に対する応答性を予測する方法、及び本発明のバイオマーカーの発現レベル(例えば、腫瘍細胞及び/または腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現レベル)に基づいて、NSCLCに罹患している患者のための療法を選択する方法を提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

非小細胞肺癌に罹患している患者を治療する方法であって、治療有効量の PD - L 1 軸結合アンタゴニストを前記患者に投与することを含み、前記患者から得られた腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の腫瘍細胞の 5 % 以上において PD - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、前記方法。

【請求項 2】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の 10 % 以上において PD - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の 20 % 以上において PD - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の 50 % 以上において PD - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、前記試料の 10 % 未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において PD - L 1 の検出可能な発現レベルを有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 6】

非小細胞肺癌に罹患している患者を治療する方法であって、治療有効量の PD - L 1 軸結合アンタゴニストを前記患者に投与することを含み、前記患者から得られた腫瘍試料が、前記腫瘍試料の 5 % 以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞における PD - L 1 の検出可能な発現レベル、及び前記腫瘍試料中の腫瘍細胞の 50 % 未満における PD - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、前記方法。

【請求項 7】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料の 10 % 以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞において PD - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、請求項 6 に記載の方法。

30

【請求項 8】

非小細胞肺癌に罹患している患者が、PD - L 1 軸結合アンタゴニストを含む治療に应答する可能性が高いかどうかを判定する方法であって、

前記患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍細胞における PD - L 1 の発現レベルを判定することを含み、

前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の 5 % 以上における PD - L 1 の検出可能な発現レベルが、前記患者が PD - L 1 軸結合アンタゴニストを含む治療に应答する可能性が高いことを示す、前記方法。

40

【請求項 9】

非小細胞肺癌に罹患している患者が、PD - L 1 軸結合アンタゴニストを含む治療に应答する可能性が高いかどうかを判定する方法であって、

前記患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞における PD - L 1 の発現レベルを判定することを含み、

前記腫瘍試料の 5 % 以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞における PD - L 1 の検出可能な発現レベル、及び前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の 50 % 未満における PD - L 1 の検出可能な発現レベルが、前記患者が PD - L 1 軸結合アンタゴニストを含む治療に应答する可能性が高いことを示す、前記方法。

【請求項 10】

50

非小細胞肺癌に罹患している患者の、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に対する応答性を予測する方法であって、

前記患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することを含み、

前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の5%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルが、前記患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す、前記方法。

【請求項11】

非小細胞肺癌に罹患している患者の、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に対する応答性を予測する方法であって、

前記患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することを含み、

前記腫瘍試料の5%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル、及び前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の50%未満におけるPD-L1の検出可能な発現レベルが、前記患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す、前記方法。

【請求項12】

前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の10%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルが、前記患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す、請求項8または10に記載の方法。

【請求項13】

前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の20%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルが、前記患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の50%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルが、前記患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記方法が、前記患者から得られた前記腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することをさらに含む、請求項8または10に記載の方法。

【請求項16】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、前記試料の10%未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有する、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、前記腫瘍試料の10%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、請求項9または11に記載の方法。

【請求項18】

非小細胞肺癌に罹患している患者のための療法を選択する方法であって、前記患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定すること、

前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の5%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、前記患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択すること、を含む、前記方法。

【請求項19】

前記方法が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の10%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、前記患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することを含み、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

10

20

30

40

50

前記方法が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の20%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、前記患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することを含む、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記方法が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の50%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、前記患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することを含む、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記方法が、前記患者から得られた前記腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することをさらに含む、請求項18～21のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項23】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、前記試料の10%未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有する、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

非小細胞肺癌に罹患している患者のための療法を選択する方法であって、
前記患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することと、
前記腫瘍試料の5%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル、及び前記腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、前記患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することと、を含む、前記方法。

20

【請求項25】

腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の発現レベルが、前記腫瘍試料の少なくとも10%を構成する腫瘍浸潤細胞において検出可能であると判定される、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、参照腫瘍試料と比べて増加した数の上皮内及び/または間質性免疫細胞を含む、請求項6、7、9、11、17、24、及び25のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項27】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、参照腫瘍試料と比べて増加した数のCD8+T細胞を含む、請求項6、7、9、11、17、及び24～26のいずれか1項に記載の方法。

【請求項28】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、参照腫瘍試料と比べて、1つ以上のB細胞関連遺伝子またはナチュラルキラー(NK)細胞関連遺伝子の発現レベルの増加を有する、請求項6、7、9、11、17、及び24～27のいずれか1項に記載の方法。

【請求項29】

前記1つ以上のB細胞関連遺伝子が、CD19、MS4A1、及びCD79Aからなる群から選択される、請求項28に記載の方法。

40

【請求項30】

前記1つ以上のNK細胞関連遺伝子が、KLRB1、KLRC1、KLRC2、KLRC3、KLRD1、KLRF1、KLRG1、KLRK1、NCAM1、PRF1、NCR1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR2DL4、KIR2DS2、KIR3DL1、FCGR3A、MICA、及びMICBからなる群から選択される、請求項28に記載の方法。

【請求項31】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、線維芽細胞及び/または筋線維芽細胞の集団を含む、請求項1～5、8、10、12～16、及び18～23のいずれか1項に記載の方

50

法。

【請求項 3 2】

前記患者から得られた前記腫瘍試料が、細胞希薄及び/または膠原化間質を含む、請求項 1 ~ 5、8、10、12 ~ 16、18 ~ 23、及び 31 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記腫瘍試料が、参照腫瘍試料と比べて、コラーゲン、STAT1、またはMEKの発現レベルの増加を有する、請求項 1 ~ 5、8、10、12 ~ 16、18 ~ 23、及び 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記腫瘍試料中の腫瘍細胞または腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の発現レベルに基づいて、治療有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを前記患者に投与することをさらに含む、請求項 8 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 3 5】

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 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 6】

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 35 に記載の方法。

【請求項 37】

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 36 に記載の方法。

20

【請求項 3 8】

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 37 に記載の方法。

【請求項 3 9】

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 37 に記載の方法。

【請求項 4 0】

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 37 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 4 1】

前記PD-L1結合アンタゴニストが、抗体である、請求項 36 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記抗体が、YW243.55.S70、MPDL3280A(アテゾリズマブ)、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 41 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記抗体が、配列番号19のHVR-H1配列、配列番号20のHVR-H2配列、及び配列番号21のHVR-H3配列を含む重鎖と、配列番号22のHVR-L1配列、配列番号23のHVR-L2配列、及び配列番号24のHVR-L3配列を含む軽鎖とを含む、請求項 41 に記載の方法。

40

【請求項 4 4】

前記抗体が、配列番号26のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号4のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記PD-L1軸結合アンタゴニストが、PD-1結合アンタゴニストである、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 4 6】

50

前記 P D - 1 結合アンタゴニストが、P D - 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、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記 P D - 1 結合アンタゴニストが、P D - 1 の、P D - L 1 への結合を阻害する、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記 P D - 1 結合アンタゴニストが、P D - 1 の、P D - L 2 への結合を阻害する、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記 P D - 1 結合アンタゴニストが、P D - 1 の、P D - L 1 及び P D - L 2 の両方への結合を阻害する、請求項 4 6 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 5 0】

前記 P D - 1 結合アンタゴニストが、抗体である、請求項 4 5 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記抗体が、M D X - 1 1 0 6 (ニボルマブ)、M K - 3 4 7 5 (ペンブロリズマブ)、C T - 0 1 1 (ピディリズマブ)、M E D I - 0 6 8 0 (A M P - 5 1 4)、P D R 0 0 1、R E G N 2 8 1 0、及び B G B - 1 0 8 からなる群から選択される、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記 P D - 1 結合アンタゴニストが、F c 融合タンパク質である、請求項 4 5 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 5 3】

前記 F c 融合タンパク質が、A M P - 2 2 4 である、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

有効量の第 2 の治療剤を前記患者に投与することをさらに含む、請求項 1 ~ 7 または 3 4 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記第 2 の治療剤が、細胞毒性剤、成長阻害剤、放射線療法剤、血管新生阻害剤、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 5 4 に記載の方法。

30

【請求項 5 6】

前記非小細胞肺癌が、局所進行性または転移性非小細胞肺癌である、請求項 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記腫瘍試料が、ホルマリン固定及びパラフィン包埋 (F F P E) 腫瘍試料、保管用腫瘍試料、新鮮腫瘍試料、または凍結腫瘍試料である、請求項 1 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 8】

P D - L 1 の発現レベルが、タンパク質発現レベルである、請求項 1 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 5 9】

P D - L 1 の前記タンパク質発現レベルが、免疫組織化学 (I H C)、免疫蛍光法、フローサイトメトリー、及びウェスタンブロットからなる群から選択される方法を使用して判定される、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

P D - L 1 の前記タンパク質発現レベルが、I H C を使用して判定される、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

P D - L 1 の前記タンパク質発現レベルが、抗 P D - L 1 抗体を使用して検出される、請求項 5 9 または 6 0 に記載の方法。

50

【請求項 6 2】

P D - L 1 の発現レベルが、m R N A 発現レベルである、請求項 1 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 3】

P D - L 1 の前記 m R N A 発現レベルが、定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (q P C R)、逆転写 q P C R (R T - q P C R)、R N A 配列決定、マイクロアレイ分析、インサイツハイブリダイゼーション、及び遺伝子発現連続分析 (S A G E) からなる群から選択される方法を使用して判定される、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

非小細胞肺癌に罹患している患者の治療における使用のための P D - L 1 軸結合アンタゴニストであって、前記患者から得られた腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の腫瘍細胞の 5 % 以上において P D - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、前記 P D - L 1 軸結合アンタゴニスト。

10

【請求項 6 5】

非小細胞肺癌に罹患している患者の治療における使用のための医薬品の製造における有効量の P D - L 1 軸結合アンタゴニストの使用であって、前記患者から得られた腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の 5 % 以上において P D - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、前記使用。

【請求項 6 6】

非小細胞肺癌に罹患している患者を治療する方法における使用のための有効量の P D - L 1 軸結合アンタゴニストを含む組成物であって、前記患者から得られた腫瘍試料が、前記腫瘍試料中の前記腫瘍細胞の 5 % 以上において P D - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、前記組成物。

20

【請求項 6 7】

非小細胞肺癌に罹患している患者の治療における使用のための P D - L 1 軸結合アンタゴニストであって、前記患者から得られた腫瘍試料が、前記腫瘍試料の 5 % 以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞における P D - L 1 の検出可能な発現レベル、及び前記腫瘍試料中の腫瘍細胞の 5 0 % 未満における P D - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、前記 P D - L 1 軸結合アンタゴニスト。

【請求項 6 8】

非小細胞肺癌に罹患している患者の治療における使用のための医薬品の製造における有効量の P D - L 1 軸結合アンタゴニストの使用であって、前記患者から得られた腫瘍試料が、前記腫瘍試料の 5 % 以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞における P D - L 1 の検出可能な発現レベル、及び前記腫瘍試料中の腫瘍細胞の 5 0 % 未満における P D - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、前記使用。

30

【請求項 6 9】

非小細胞肺癌に罹患している患者を治療する方法における使用のための有効量の P D - L 1 軸結合アンタゴニストを含む組成物であって、前記患者から得られた腫瘍試料が、前記腫瘍試料の 5 % 以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞における P D - L 1 の検出可能な発現レベル、及び前記腫瘍試料中の腫瘍細胞の 5 0 % 未満における P D - L 1 の検出可能な発現レベルを有すると判定されている、前記組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

配列表

本出願は、A S C I I 形式で電子的に提出された配列表を含み、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。2 0 1 6 年 5 月 1 1 日に作成された該 A S C I I コピーは、5 0 4 7 4 - 1 1 1 W O 3 _ S e q u e n c e _ L i s t i n g _ 5 _ 1 1 _ 1 6 _ S T 2 5 という名称であり、2 3 , 6 2 6 バイトのサイズである。

【0 0 0 2】

50

癌（例えば、非小細胞肺癌）などの病態のための治療方法及び診断方法、及び組成物、ならびにPD-L1軸結合アンタゴニストを使用する方法が本明細書に提供される。具体的には、本明細書は、患者選択及び予後診断のためのバイオマーカー、治療方法、製品、診断キット、及び検出方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

癌は、依然としてヒトの健康に対する最も致命的な脅威のうちの1つである。米国において、癌は、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。例えば、肺癌は、癌の最も一般的な形態であり、米国女性における主な死亡原因となっている癌である。また、癌が、5年以内に第1の死亡原因として心血管疾患を上回ることも予測されている。固形腫瘍は、そのような死亡の大部分に關与する。特定の癌の治療において大きな前進があったものの、全ての癌についての全5年生存率は、過去20年間で約10%しか改善されていない。癌または悪性腫瘍は転移し、制御されない様式で急速に成長し、時宜を得た検出及び治療を極めて困難にする。

10

【0004】

プログラム死リガンド1 (PD-L1) は、慢性感染、妊娠、組織同種移植片、自己免疫疾患、及び癌における免疫系応答の抑制に關係があるとされているタンパク質である。PD-L1は、T細胞、B細胞、及び単球の表面上に発現される、プログラム死1 (PD-1) として知られる阻害受容体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。

20

【0005】

癌の治療における著しい前進にかかわらず、改善された療法及び診断方法が未だに求められている。

【発明の概要】

【0006】

本発明は、癌、例えば非小細胞肺癌 (NSCLC) のための治療方法及び診断方法、ならびに組成物を提供する。

30

【0007】

一態様において、本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者を治療する方法を特徴とし、該方法は、治療有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを患者に投与することを含み、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の5%以上においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の10%以上においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の20%以上においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%以上においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、試料の10%未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有する。

40

【0008】

別の態様において、本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者を治療する方法を特徴とし、該方法は、治療有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを患者に投与することを含み、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の5%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル、及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満におけるPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態

50

では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の10%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。

【0009】

別の態様において、本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者が、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いかどうかを判定する方法を特徴とし、該方法は、患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することを含み、腫瘍試料中の腫瘍細胞の5%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。

【0010】

別の態様において、本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者が、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いかどうかを判定する方法を特徴とし、該方法は、患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することを含み、腫瘍試料の5%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。

【0011】

別の態様において、本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者の、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に対する応答性を予測する方法を特徴とし、該方法は、患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することを含み、腫瘍試料中の腫瘍細胞の5%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。

【0012】

別の態様において、本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者の、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に対する応答性を予測する方法を特徴とし、該方法は、患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することを含み、腫瘍試料の5%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。

【0013】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、腫瘍試料中の腫瘍細胞の10%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。いくつかの実施形態では、腫瘍試料中の腫瘍細胞の20%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。いくつかの実施形態では、腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。いくつかの実施形態では、該方法は、患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、試料の10%未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有する。

【0014】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の10%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。

【0015】

別の態様において、本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者のための療法を選択する方法を特徴とし、該方法は、患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍細胞におけるPD-L

10

20

30

40

50

1の発現レベルを判定することと、腫瘍試料中の腫瘍細胞の5%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することと、を含む。いくつかの実施形態では、該方法は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の10%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することを含む。いくつかの実施形態では、該方法は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の20%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することを含む。いくつかの実施形態では、該方法は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することを含む。いくつかの実施形態では、該方法は、患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、試料の10%未満を構成する腫瘍浸潤免疫細胞においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有する。

10

【0016】

別の態様において、本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者のための療法を選択する方法を特徴とし、該方法は、患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することと、腫瘍試料の5%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することと、を含む。いくつかの実施形態では、腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の発現レベルは、腫瘍試料の少なくとも10%を構成する腫瘍浸潤細胞において検出可能であると判定されている。

20

【0017】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、参照腫瘍試料と比べて増加した数の上皮内及び/または間質性免疫細胞を含む。いくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、参照腫瘍試料と比べて増加した数のCD8+T細胞を含む。いくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、参照腫瘍試料と比べて、1つ以上のB細胞関連遺伝子またはナチュラルキラー(NK)細胞関連遺伝子の発現レベルの増加を有する。いくつかの実施形態では、該1つ以上のB細胞関連遺伝子は、CD19、MS4A1、及びCD79Aからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、該1つ以上のNK細胞関連遺伝子は、KLRB1、KLRC1、KLRC2、KLRC3、KLRD1、KLRF1、KLRG1、KLRK1、NCAM1、PRF1、NCR1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR2DL4、KIR2DS2、KIR3DL1、FCGR3A、MICA、及びMICBからなる群から選択される。

30

【0018】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、線維芽細胞及び/または筋線維芽細胞の集団を含む。いくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、細胞希薄及び/または膠原化間質を含む。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、参照腫瘍試料と比べて、コラーゲン、STAT1、またはMEKの発現レベルの増加を有する。

40

【0019】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、該方法は、腫瘍試料中の腫瘍細胞または腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の発現レベルに基づいて、治療有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを患者に投与することをさらに含む。

【0020】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、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から選択される。いくつかの実施形態では、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では、PD

50

- 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一つ以上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、PD-L1の、PD-1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、PD-L1の、B7-1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、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、抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は、YW243.55.S70、MPDL3280A（アテゾリズマブ）、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。いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号19のHVR-H1配列、配列番号20のHVR-H2配列、及び配列番号21のHVR-H3配列を含む重鎖と、配列番号22のHVR-L1配列、配列番号23のHVR-L2配列、及び配列番号24のHVR-L3配列を含む軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号26のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号4のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。いくつかの実施形態では、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。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、そのリガンド結合パートナーのうちの一つ以上への結合を阻害する。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1の、PD-L1への結合を阻害する。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1の、PD-L2への結合を阻害する。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1の、PD-L1及びPD-L2の両方への結合を阻害する。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、抗体である。いくつかの実施形態では、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からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、Fc融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、Fc融合タンパク質は、AMP-224である。

10

20

30

40

50

【0021】

前述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、該方法は、有効量の第2の治療剤を患者に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、第2の治療剤は、細胞毒性剤、成長阻害剤、放射線療法剤、血管新生阻害剤、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、非小細胞肺癌は、局所進行性または転移性非小細胞肺癌である。

【0022】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、腫瘍試料は、ホルマリン固定及びパラフィン包埋（FFPE）腫瘍試料、保管用腫瘍試料、新鮮腫瘍試料、または凍結腫瘍試料である。いくつかの実施形態では、PD-L1の発現レベルは、タンパク質発現レベルである。いくつかの実施形態では、PD-L1のタンパク質発現レベルは、免疫組織化学（IHC）、免疫蛍光法、フローサイトメトリー、及びウェスタンブロットからなる群から選択される方法を使用して判定される。いくつかの実施形態では、PD-L1のタンパク質発現レベルは、IHCを使用して判定される。いくつかの実施形態では、PD-L1のタンパク質発現レベルは、抗PD-L1抗体を使用して判定される。

【0023】

前述の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、PD-L1の発現レベルは、mRNA発現レベルである。いくつかの実施形態では、PD-L1のmRNA発現レベルは、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）、逆転写qPCR（RT-qPCR）、RNA配列決定、マイクロアレイ分析、インサイツハイブリダイゼーション、及び遺伝子発現連続分析（SAGE）からなる群から選択される方法を使用して判定される。

【0024】

別の態様において、本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者の治療における使用の

ためのPD-L1軸結合アンタゴニストを特徴とし、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の5%以上においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。

【0025】

別の態様において、本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者の治療における使用のための医薬品の製造における有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストの使用を特徴とし、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の5%以上においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。

【0026】

別の態様において、本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者を治療する方法における使用のための有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを含む組成物を特徴とし、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の5%以上においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。

10

【0027】

別の態様において、本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者の治療における使用のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを特徴とし、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の5%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満におけるPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。

【0028】

別の態様において、本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者の治療における使用のための医薬品の製造における有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストの使用を特徴とし、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の5%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル、及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満におけるPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。

20

【0029】

別の態様において、本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者を治療する方法における使用のための有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを含む組成物を特徴とし、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の5%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル、及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満におけるPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。

30

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1A】PD-L1が、様々なヒト癌において広範に発現されることを示す表である。PD-L1発現は、腫瘍浸潤免疫細胞（「IC」）及び腫瘍細胞（「TC」）において免疫組織化学（IHC）によって評価された。IC2/3は、2または3のIC IHCスコアを示す（表2を参照されたい）。TC2/3は、2または3のTC IHCスコアを示す（表3を参照されたい）。

【図1B】PD-L1発現についてIHCによって分析された代表的な非小細胞肺癌（NSCLC）腫瘍試料片を示す画像である。図1Bは、腫瘍細胞においてPD-L1陽性である試料を示し、図1Cは、腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞においてPD-L1陽性である試料を示し、図1Dは、腫瘍浸潤免疫細胞においてPD-L1陽性である試料を示す。

40

【図1C】PD-L1発現についてIHCによって分析された代表的な非小細胞肺癌（NSCLC）腫瘍試料片を示す画像である。図1Bは、腫瘍細胞においてPD-L1陽性である試料を示し、図1Cは、腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞においてPD-L1陽性である試料を示し、図1Dは、腫瘍浸潤免疫細胞においてPD-L1陽性である試料を示す。

【図1D】PD-L1発現についてIHCによって分析された代表的な非小細胞肺癌（NSCLC）腫瘍試料片を示す画像である。図1Bは、腫瘍細胞においてPD-L1陽性である試料を示し、図1Cは、腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞においてPD-L1陽性である試料を示し、図1Dは、腫瘍浸潤免疫細胞においてPD-L1陽性である試料を示す。

50

【図2A】進行中の第I相臨床試験で判定されたNSCLC腫瘍試料におけるIC3及びTC3 IHC診断基準の重複（それぞれ、表2及び表3を参照されたい）が最小であったことを示す表である。N = 287。

【図2B】進行中の第I相臨床試験（第I - 2相）において、NSCLC腫瘍試料の異なるカットオフでのIC及びTC IHC診断基準の有病率及び重複を示す一連のベン図である。IC2/3は、2または3のIC IHCスコアを示す（表2を参照されたい）。TC2/3は、2または3のTC IHCスコアを示す（表3を参照されたい）。IC1/2/3は、1、2、または3のIC IHCスコアを示す（表2を参照されたい）。TC1/2/3は、1、2、または3のTC IHCスコアを示す（表3を参照されたい）。

【図3A】進行中の第Ia相臨床試験において、免疫浸潤腫瘍細胞または腫瘍細胞におけるPD-L1発現（診断用抗PD-L1抗体を使用してIHCによって評価される）が独立して、非小細胞肺癌における抗PD-L1抗体MPDL3280Aでの治療の結果を予測したことを示す表である。示されるPD-L1 IHCスコアを有する患者の奏効率（ORR）が示される。「IC3」は、腫瘍がIC3とスコア化され、任意のTC値（すなわち、TC0/1/2/3）を含み得る患者を示す。「TC3」は、腫瘍がTC3とスコア化され、任意のIC値（すなわち、IC0/1/2/3）を含み得る患者を示す。「TC3またはIC3」は、腫瘍がTC3またはIC3のいずれかとしてスコア化された患者を示す。1人の患者の腫瘍試料は、TC3及びIC3の両方のスコアを有した。

【図3B】mRECISTによって判定された、進行中の第I相臨床試験（第I - 1相）からの有効性結果を示す表である。示されるコホートについて、確認されたORR、奏功期間（DOR）、及び6カ月無増悪生存期間（PFS）が示される。^a 2人の患者は、IC/TCステータスが不明であった。^b 示されない限り、中央値はまだ得られていない。

【図3C】RECIST v1.1によって判定された、進行中の第I相臨床試験（第I - 1相）からの有効性結果を示す表である。示されるコホートについて、確認されたORR、奏功期間（DOR）、及び6カ月無増悪生存期間（PFS）が示される。^a 2人の患者は、IC/TCステータスが不明であった。^b 中央値はまだ得られていない。Met s、転移。

【図3D】進行中の第I相臨床試験（第I - 2相）において、免疫浸潤腫瘍細胞または腫瘍細胞におけるPD-L1発現（診断用抗PD-L1抗体を使用してIHCによって評価される）が、アテゾリズマブ（MPDL3280A）で治療されたNSCLC患者において向上した全生存期間を予測したことを示す表である。ITT、治療意図。

【図3E】免疫浸潤腫瘍細胞または腫瘍細胞におけるPD-L1発現（診断用抗PD-L1抗体を使用してIHCによって評価される）が、アテゾリズマブ（MPDL3280A）で治療されたNSCLC患者において向上した無増悪生存期間を予測したことを示す表である。試験においてドセタキセルで治療されたNSCLC患者との比較が示される。

【図3F】進行中の第I相臨床試験（第I - 2相）において、NSCLC患者の腫瘍試料中の免疫浸潤腫瘍細胞または腫瘍細胞におけるPD-L1発現が、抗PD-L1抗体MPDL3280Aでの治療へのNSCLC患者の応答（ORRによって評価される）を予測したことを示す表である。

【図4】腫瘍浸潤免疫細胞の存在が、IC IHC診断基準におけるPD-L1陽性を反映するのに必要であるが十分ではないことを示すグラフである。

【図5A】TC3患者において免疫浸潤物が存在するが、ほとんどがIHCによるPD-L1陰性であることを示すグラフである。このグラフは、腫瘍体積当たりの全免疫細胞浸潤物の割合を示す。左の画像は、TC3とスコア化された代表片であり、グラフの右の画像は、IC3とスコア化された代表片である。

【図5B】進行中の第Ia相臨床試験及び進行中の第2相臨床試験に参加しているNSCLC患者におけるCD68（図5B）及びCD8（図5C）のmRNA発現レベルを示すグラフである。Neg、PD-L1陰性。

10

20

30

40

50

【図5C】進行中の第I a相臨床試験及び進行中の第2相臨床試験に参加しているNSCLC患者におけるCD68（図5B）及びCD8（図5C）のmRNA発現レベルを示すグラフである。Neg、PD-L1陰性。

【図6A】ヘマトキシリン・エオジン（H&E）染色によって評価されるように、TC3及びIC3 NSCLC腫瘍が、別個の病理組織学を有することを示すグラフである。図6Aは、TC3腫瘍について病理組織学的スコアリングを示し、図6Bは、IC3腫瘍について病理組織学的スコアリングを示す。TC3腫瘍は、低度の上皮内及び間質性腫瘍浸潤免疫細胞を有する線維形成性腫瘍微小環境を提示した一方、IC3腫瘍は、上皮内または間質性腫瘍浸潤免疫細胞の存在を提示した。「IC界面活性」は、腫瘍/間質界面の免疫細胞浸潤物を示す。「IC上皮内は、上皮内免疫細胞浸潤物の存在を示す。「IC T L S」は、第3リンパ濾胞の存在を示す。「他の間質性IC」は、間質における免疫細胞の存在を示す。「線維形成」は、細胞集団及び「活性化」線維芽細胞集団（筋線維芽細胞）の存在を示す。「硬化性反応」は、細胞希薄/膠原化間質の存在を示す。「増加した血管/定性的」は、定性的にスコアリングされた血管の存在を示す。試料は、進行中の第I I相臨床試験からのものであった。

10

【図6B】ヘマトキシリン・エオジン（H&E）染色によって評価されるように、TC3及びIC3 NSCLC腫瘍が、別個の病理組織学を有することを示すグラフである。図6Aは、TC3腫瘍について病理組織学的スコアリングを示し、図6Bは、IC3腫瘍について病理組織学的スコアリングを示す。TC3腫瘍は、低度の上皮内及び間質性腫瘍浸潤免疫細胞を有する線維形成性腫瘍微小環境を提示した一方、IC3腫瘍は、上皮内または間質性腫瘍浸潤免疫細胞の存在を提示した。「IC界面活性」は、腫瘍/間質界面の免疫細胞浸潤物を示す。「IC上皮内は、上皮内免疫細胞浸潤物の存在を示す。「IC T L S」は、第3リンパ濾胞の存在を示す。「他の間質性IC」は、間質における免疫細胞の存在を示す。「線維形成」は、細胞集団及び「活性化」線維芽細胞集団（筋線維芽細胞）の存在を示す。「硬化性反応」は、細胞希薄/膠原化間質の存在を示す。「増加した血管/定性的」は、定性的にスコアリングされた血管の存在を示す。試料は、進行中の第I I相臨床試験からのものであった。

20

【図7】TC3 NSCLC腫瘍が、PD-L1陰性（「陰性」）腫瘍、IC3腫瘍、またはTC3及びIC3腫瘍と比較して、コラーゲン（COL6A1）のより高い発現を有したことを示すグラフである。グラフの下の画像は、PD-L1 TC3腫瘍試料の代表片である。

30

【図8】PD-L1 TC/ICサブタイプにわたる免疫遺伝子セット発現の階層的クラスタリングを示すヒートマップである。

【図9A】TC3腫瘍及びPD-L1陰性（TC0及びIC0）腫瘍と比較した、IC3 NSCLC腫瘍におけるCD8（図9A）及びCXCL9（図9B）のmRNA発現レベルの増加を示す一連のグラフである。

【図9B】TC3腫瘍及びPD-L1陰性（TC0及びIC0）腫瘍と比較した、IC3 NSCLC腫瘍におけるCD8（図9A）及びCXCL9（図9B）のmRNA発現レベルの増加を示す一連のグラフである。

【図10A】PD-L1陰性腫瘍、IC3腫瘍、ならびにTC3及びIC3腫瘍と比較した、TC3腫瘍におけるSTAT1及びMEKの発現レベルの増加を示す一連のグラフである。このデータは、進行中の第I a相臨床試験及び進行中の第I I相臨床試験に参加している患者からのものである。

40

【図10B】PD-L1陰性腫瘍、IC3腫瘍、ならびにTC3及びIC3腫瘍と比較した、TC3腫瘍におけるSTAT1及びMEKの発現レベルの増加を示す一連のグラフである。このデータは、進行中の第I a相臨床試験及び進行中の第I I相臨床試験に参加している患者からのものである。

【図10C】JAK1発現レベルが、PD-L1陰性腫瘍と比較して、PD-L1陽性腫瘍においてより高かったことを示すグラフである。

【図10D】活性STATシグナル伝達にもかかわらず、いくつかの腫瘍細胞株が、イン

50

ターフェロンガンマ (IFN γ) に応答して PD-L1 を上方制御しなかったことを示すウェスタンブロットの画像である。

【図 1 1】アジュバント、1L、及び 2L + NSCLC における、示される PD-L1 IHC 診断基準 (表 2 及び表 3 を参照されたい) の有病率を示す表である。グラフの下のベン図は、TC3 及び IC3 腫瘍が、1%未満の重複率で NSCLC における別個のサブ集団を表すことを示す。

【図 1 2 A】IC3 NSCLC 腫瘍が、B 細胞シグネチャー (図 1 2 A) 及びナチュラルキラー (NK) 細胞シグネチャー (図 1 2 B) のより高い発現によって特徴付けられることを示すグラフである。これらのデータは、進行中の第 I a 相臨床試験及び進行中の第 II 相臨床試験に参加している患者からのものである。

【図 1 2 B】IC3 NSCLC 腫瘍が、B 細胞シグネチャー (図 1 2 A) 及びナチュラルキラー (NK) 細胞シグネチャー (図 1 2 B) のより高い発現によって特徴付けられることを示すグラフである。これらのデータは、進行中の第 I a 相臨床試験及び進行中の第 II 相臨床試験に参加している患者からのものである。

【図 1 3 A】PD-L1 陽性 NSCLC 腫瘍が、PD-L1 陰性腫瘍と比較して、エフェクター T 細胞 (T_{eff}) 遺伝子シグネチャーの発現の増加を示したことを示すグラフである。

【図 1 3 B】PD-L1 陽性 NSCLC 腫瘍が、PD-L1 陰性腫瘍と比較して、エフェクター T 細胞 (T_{eff}) 遺伝子シグネチャーの発現の増加を示したことを示すグラフである。

【図 1 3 C】PD-L1 陽性 NSCLC 腫瘍が、PD-L1 陰性腫瘍と比較して、エフェクター T 細胞 (T_{eff}) 遺伝子シグネチャーの発現の増加を示したことを示すグラフである。

【図 1 3 D】は、IC3 NSCLC 腫瘍が、RNA 配列決定によって判定された T_{eff} 遺伝子シグネチャーの発現の増加によって特徴付けられたことを示すグラフである。この分析において、TC3 下位群は、IC2/3 腫瘍を排除した一方、IC3 下位群は、TC2/3 腫瘍を排除した。

【図 1 3 E】IC3 NSCLC 腫瘍が、RNA 配列決定によって判定された IFN γ (図 1 3 E)、GZMB (図 1 3 F)、及び CXCL9 (図 1 3 G) の発現の増加によって特徴付けられたことを示す一連のグラフである。この分析において、TC3 下位群は、IC2/3 腫瘍を排除した一方、IC3 下位群は、TC2/3 腫瘍を排除した。

【図 1 3 F】IC3 NSCLC 腫瘍が、RNA 配列決定によって判定された IFN γ (図 1 3 E)、GZMB (図 1 3 F)、及び CXCL9 (図 1 3 G) の発現の増加によって特徴付けられたことを示す一連のグラフである。この分析において、TC3 下位群は、IC2/3 腫瘍を排除した一方、IC3 下位群は、TC2/3 腫瘍を排除した。

【図 1 3 G】IC3 NSCLC 腫瘍が、RNA 配列決定によって判定された IFN γ (図 1 3 E)、GZMB (図 1 3 F)、及び CXCL9 (図 1 3 G) の発現の増加によって特徴付けられたことを示す一連のグラフである。この分析において、TC3 下位群は、IC2/3 腫瘍を排除した一方、IC3 下位群は、TC2/3 腫瘍を排除した。

【図 1 4 A】抗 PD-L1 抗体 MPDL3280A での NSCLC 患者の治療が、IFN 関連マーカーであるインターロイキン 18 (IL-18) (図 1 4 A) 及び ITAC (図 1 4 B) の血漿レベルの増加をもたらしたことを示すグラフである。このグラフは、C1D1 投与前と比べた log₂ 倍数変化を示す。C は、サイクルを示し、D は、日数を示す。

【図 1 4 B】抗 PD-L1 抗体 MPDL3280A での NSCLC 患者の治療が、IFN 関連マーカーであるインターロイキン 18 (IL-18) (図 1 4 A) 及び ITAC (図 1 4 B) の血漿レベルの増加をもたらしたことを示すグラフである。このグラフは、C1D1 投与前と比べた log₂ 倍数変化を示す。C は、サイクルを示し、D は、日数を示す。

【図 1 5 A】末梢血単核細胞 (PMBC) 中の PD-L1 (図 1 5 A)、PD-L2 (図

10

20

30

40

50

15B)、及びPD-1(図15C)のベースラインmRNA発現レベル(NanoStringアッセイを使用して判定される)の増加と、抗PD-L1抗体MPDL3280Aでの治療へのNSCLC患者の応答との間の比較を示すグラフである。

【図15B】末梢血単核細胞(PMBC)中のPD-L1(図15A)、PD-L2(図15B)、及びPD-1(図15C)のベースラインmRNA発現レベル(NanoStringアッセイを使用して判定される)の増加と、抗PD-L1抗体MPDL3280Aでの治療へのNSCLC患者の応答との間の比較を示すグラフである。

【図15C】末梢血単核細胞(PMBC)中のPD-L1(図15A)、PD-L2(図15B)、及びPD-1(図15C)のベースラインmRNA発現レベル(NanoStringアッセイを使用して判定される)の増加と、抗PD-L1抗体MPDL3280Aでの治療へのNSCLC患者の応答との間の比較を示すグラフである。

10

【図16A】PBMC中のNK細胞(図16A)及び骨髄細胞(図16B)シグネチャー遺伝子のベースラインmRNA発現レベルが、抗PD-L1抗体MPDL3280Aでの治療へのNSCLC患者の応答と関連付けられたことを示すグラフである。免疫抑制骨髄細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルの増加は進行と関連付けられた一方、細胞毒性NK細胞の増加した発現レベルはMPDL3280Aへの応答と関連付けられた。

【図16B】PBMC中のNK細胞(図16A)及び骨髄細胞(図16B)シグネチャー遺伝子のベースラインmRNA発現レベルが、抗PD-L1抗体MPDL3280Aでの治療へのNSCLC患者の応答と関連付けられたことを示すグラフである。免疫抑制骨髄細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルの増加は進行と関連付けられた一方、細胞毒性NK細胞の増加した発現レベルはMPDL3280Aへの応答と関連付けられた。

20

【図17A】RNA配列決定によって判定されたTC0及びIC0腫瘍、IC3腫瘍を有する患者、ならびにTC3腫瘍におけるNSCLC腫瘍試料中のPD-L1(図17A)及びPD-L2(図17B)の発現を示すグラフである。患者は、第II-2相試験及び非試験コホート(N=162)からのものであった。RPKM、マッピングされた100万リード当たりのキロベース当たりのリード値。

【図17B】RNA配列決定によって判定されたTC0及びIC0腫瘍、IC3腫瘍を有する患者、ならびにTC3腫瘍におけるNSCLC腫瘍試料中のPD-L1(図17A)及びPD-L2(図17B)の発現を示すグラフである。患者は、第II-2相試験及び非試験コホート(N=162)からのものであった。RPKM、マッピングされた100万リード当たりのキロベース当たりのリード値。

30

【図18A】TC3腫瘍が、RNA配列決定によって判定された線維形成性/硬化性間質の高レベルの分子マーカーを発現することを示すグラフである。図18Aは、IC3腫瘍、ならびにTC0及びIC0腫瘍と比較した、TC3腫瘍におけるコラーゲン遺伝子COL6A1の発現の増加を示す。図18Bは、IC3腫瘍、ならびにTC0及びIC0腫瘍と比較した、TC3腫瘍におけるコラーゲン遺伝子COL6A2の発現の増加を示す。この分析において、TC3下位群は、IC2/3腫瘍を排除した一方、IC3下位群は、TC2/3腫瘍を排除した。

【図18B】TC3腫瘍が、RNA配列決定によって判定された線維形成性/硬化性間質の高レベルの分子マーカーを発現することを示すグラフである。図18Aは、IC3腫瘍、ならびにTC0及びIC0腫瘍と比較した、TC3腫瘍におけるコラーゲン遺伝子COL6A1の発現の増加を示す。図18Bは、IC3腫瘍、ならびにTC0及びIC0腫瘍と比較した、TC3腫瘍におけるコラーゲン遺伝子COL6A2の発現の増加を示す。この分析において、TC3下位群は、IC2/3腫瘍を排除した一方、IC3下位群は、TC2/3腫瘍を排除した。

40

【発明を実施するための形態】

【0031】

I. 序文

本発明は、癌、例えば非小細胞肺癌のための治療方法及び診断方法、ならびに組成物を提供する。本発明は、患者から得られた試料中(例えば、患者から得られた腫瘍試料中の

50

腫瘍細胞中及び腫瘍浸潤免疫細胞中)の本発明のバイオマーカー、例えばPD-L1の発現レベルの判定が、癌に罹患している患者の治療において、癌に罹患している患者の診断において、癌を有する患者がPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、MPDL3280A)を含む抗癌療法での治療に応答する可能性が高いかどうかを判定するため、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、MPDL3280A)を含む抗癌療法の治療効果を最適化するため、かつ/またはPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体、例えば、MPDL3280A)を含む抗癌療法のための患者選択のために有用であるという発見に少なくとも部分的に基づく。

【0032】

II. 定義

本明細書に記載の本発明の態様及び実施形態が、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。本明細書で使用する場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、別途指示されない限り、複数の対象を含む。

【0033】

本明細書で使用される「約」という用語は、当業者であれば容易に理解す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)。例えば、「約X」を言及する記述は、「X」の記述を含む。

【0034】

「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一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)を含む。

【0035】

免疫機能不全の文脈における「機能不全」という用語は、抗原刺激に対する免疫応答性が低減した状態を指す。この用語には、抗原認識が生じ得るが、その後の免疫応答が感染または腫瘍成長の制御に無効である、「消耗」及び/または「アネルギー」の両方の共通要素が含まれる。

【0036】

本明細書で使用される場合、「機能障害性」という用語は、抗原認識への不応性または不応答性、具体的には、抗原認識を下流T細胞エフェクター機能、例えば、増殖、サイトカイン産生(例えば、IL-2)、及び/または標的細胞死滅に翻訳する能力の障害を含む。

【0037】

「アネルギー」という用語は、T細胞受容体を介して送達される不完全または不十分なシグナル(例えば、Ras活性化の不在下での細胞内Ca²⁺の増加)に起因する抗原刺激に対する無応答の状態を指す。T細胞アネルギーは、共刺激の不在下における抗原での刺激に際しても生じ得、結果的に細胞は、共刺激との関連においても、抗原によるその後の活性化に不応性になる。無応答状態はしばしば、インターロイキン-2の存在により覆われ得る。アネルギーT細胞は、クローン増殖を経ず、かつ/またはエフェクター機能を獲得しない。

【0038】

「消耗」という用語は、多くの慢性感染及び癌発症中に生じる持続的TCRシグナル伝達に起因するT細胞機能障害の状態としてのT細胞消耗を指す。これは、不完全なまたは不十分なシグナル伝達ではなく、持続的シグナル伝達に起因するという点で、アネルギーと

10

20

30

40

50

は区別される。これは、エフェクター機能不良、阻害性受容体の持続的発現、及び機能的エフェクターまたはメモリーT細胞とは異なる転写状態によって定義される。消耗は、感染及び腫瘍の最適な制御を妨げる。消耗は、外因性の負の制御性経路（例えば、免疫制御性サイトカイン）及び細胞内因性の負の制御性（共刺激）経路（PD-1、B7-H3、B7-H4など）の両方に起因し得る。

【0039】

「T細胞機能を増強する」とは、持続したもしくは増幅された生物学的機能を有するようにT細胞を誘導するか、引き起こすか、もしくは刺激すること、または消耗されたもしくは不活性のT細胞を更新もしくは再活性化することを意味する。T細胞機能の増強の例としては、介入前のかかるレベルと比べた、CD8+T細胞からのインターフェロンの分泌の増加、増殖の増加、抗原応答性（例えば、ウイルス、病原体、または腫瘍クリアランス）の増加が挙げられる。一実施形態では、増強のレベルは、少なくとも50%、代替として60%、70%、80%、90%、100%、120%、150%、または200%の増強である。この増強を測定する様式は、当業者に既知である。

10

【0040】

「腫瘍免疫」とは、腫瘍が免疫認識及びクリアランスを回避するプロセスを指す。したがって、治療的概念として、腫瘍免疫は、かかる回避が減弱し、腫瘍が免疫系によって認識かつ攻撃されるときに「治療される」。腫瘍認識の例としては、腫瘍結合、腫瘍収縮、及び腫瘍クリアランスが挙げられる。

【0041】

「免疫原性」とは、免疫応答を誘発する特定の物質の能力を指す。腫瘍は、免疫原性であり、腫瘍免疫原性の増強により、免疫応答による腫瘍細胞のクリアランスが支援される。腫瘍免疫原性の増強の例として、PD-L1軸結合アンタゴニストでの治療が挙げられる。

20

【0042】

本明細書で使用される場合、「PD-L1結合アンタゴニスト」は、PD-L1と、PD-1及び/またはB7-1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、無効化、または妨害する分子である。いくつかの実施形態では、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では、PD-L1結合アンタゴニストは、抗PD-L1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-L1と、PD-1及び/またはB7-1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に起因するシグナル伝達を低下、遮断、阻害、無効化、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またはPD-1を介したシグナル伝達により媒介される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、これにより、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-L1結合アンタゴニストは、抗PD-L1抗体である。具体的な態様において、抗PD-L1抗体は、本明細書に記載されるYW243.55.S70である。別の具体的な態様において、抗PD-L1抗体は、本明細書に記載されるMDX-1105である。さらに別の具体的な態様において、抗PD-L1抗体は、本明細書に記載されるMPDL3280A（アテゾリズマブ）である。さらに別の具体的な態様において、抗PD-L1抗体は、本明細書に記載されるMED14736（デュルバルマブ）である。さらに別の具体的な態様において、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。

30

40

【0043】

本明細書で使用される場合、「PD-1結合アンタゴニスト」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

50

ら生じるシグナル伝達を低下、遮断、阻害、無効化、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。具体的な態様において、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抗体及びこれらの抗原結合断片、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、無効化、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を介したシグナル伝達により媒介される、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、これにより、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。具体的な態様において、PD-1結合アンタゴニストは、本明細書に記載されるMDX-1106（ニボルマブ）である。別の具体的な態様において、PD-1結合アンタゴニストは、本明細書に記載されるMK-3475（ペンブロリズマブ）である。別の具体的な態様において、PD-1結合アンタゴニストは、本明細書に記載されるCT-011（ピディリズマブ）である。別の具体的な態様において、PD-1結合アンタゴニストは、本明細書に記載されるMEDI-0680（AMP-514）である。別の具体的な態様において、PD-1結合アンタゴニストは、本明細書に記載されるPDR001である。別の具体的な態様において、PD-1結合アンタゴニストは、本明細書に記載されるREGN2810である。別の具体的な態様において、PD-1結合アンタゴニストは、本明細書に記載されるBGB-108である。別の具体的な態様において、PD-1結合アンタゴニストは、本明細書に記載されるAMP-224である。

10

20

30

40

50

【0044】

「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体の断片（これらは、本明細書でさらに定義される）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、多様な源から単離されるか、または組換え法または合成法によって調製されたものであり得る。

【0045】

「天然配列PD-L1ポリペプチド」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。

【0046】

「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ポリペプチドが、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と少なくとも約80%のアミノ酸配列同一性を有することを意味する。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ポリペプチド配列と少なくとも約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。任意で、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 P D - L 1 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。

【0047】

本明細書で互換的に使用される「ポリヌクレオチド」または「核酸」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、あるいは DNA または RNA ポリメラーゼにより、または合成反応によりポリマーに組み込むことができる任意の基質であり得る。したがって、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、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み得る DNA 及び RNA を含むハイブリッド分子が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、本明細書で使用される「ポリヌクレオチド」という用語は、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、同じ分子由来であり得るか、または異なる分子由来であり得る。これらの領域は、これらの分子のうちの 1 つ以上の全てを含み得るが、より典型的には、これらの分子のうちのいくつかの領域のみを含む。三重らせん領域の分子のうちの 1 つは、多くの場合、オリゴヌクレオチドである。「ポリヌクレオチド」という用語は、具体的には、cDNA を含む。

10

【0048】

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ヌクレオチドを含み得る。存在する場合、ヌクレオチド構造への修飾は、ポリマーの組み立て前または後に付与され得る。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド成分により中断され得る。ポリヌクレオチドは、例えば標識との複合により、合成後にさらに修飾され得る。他のタイプの修飾には、例えば、天然に存在するヌクレオチドのうちの 1 つ以上を類似体と置換する「キャップ」、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）の未修飾形態が含まれる。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、リン酸基により置換されるか、標準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調製してもよく、または固体もしくは半固体支持体にコンジュゲートされてもよい。5' 及び 3' 末端 OH をリン酸化するか、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と置換することができる。他のヒドロキシルもまた、標準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、アノマー糖、アラビノース、キシロースまたはリキソースなどのエピマー糖、ピラノース糖、フラノース糖、セドヘブツロース、アクリル酸類似体、及びメチルリボシドなどの脱塩基ヌクレオチド類似体を含む、当該分野において一般的に既知であ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むことができる。1 つ以上のホスホジエステル結合は、代替連結基に置き換えられてもよい。これらの代替連結基には、限定されないが、リン酸塩が P (O) S (「チオエート」)、P (S) S (「ジチオエート」)、(O) N R ₂ (「アミデート」)、P (O) R、P (O) O R '、CO または C H ₂ (「ホルムアセタール」) に置き換えられる実施形態が含まれ、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 ~ 20 C) (任意にエーテル (- O -) 結合を含む)、アリール、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはアラリジルである。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

20

30

40

50

、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する。

【0049】

本明細書で使用される場合、「オリゴヌクレオチド」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。

【0050】

「プライマー」という用語は、核酸にハイブリダイズすることができ、一般に遊離3'-OH基を提供することにより相補的核酸の重合を可能にする、一本鎖ポリヌクレオチドを指す。

10

【0051】

「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。

【0052】

「宿主細胞」、「宿主細胞株」、及び「宿主細胞培養」という用語は、互換的に使用され、外因性核酸が中に導入された細胞を指し、かかる細胞の子孫を含む。宿主細胞としては、「形質転換体」及び「形質転換細胞」が挙げられ、これらは、初代形質転換細胞及び継代の数にかかわらずそれに由来する子孫を含む。子孫は、親細胞と核酸含有量の点で完全に同一ではないが、変異を含み得る。元来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学的活性を有する変異子孫が、本明細書に含まれる。

20

【0053】

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増殖させ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、及び中に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。ある特定のベクターは、それらが作動可能に結合している核酸の発現を誘導することができる。かかるベクターは、本明細書で「発現ベクター」と称される。

【0054】

「単離された」核酸とは、その天然環境の成分から分離された核酸分子を指す。単離された核酸は、通常は核酸分子を含有する細胞内に含有される核酸分子を含むが、その核酸分子が染色体外に、またはその天然染色体位置とは異なる染色体位置に存在する。

30

【0055】

「抗体」という用語は、本明細書で最も広義に使用され、それらが所望の抗原結合活性を示す限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び抗体断片を含むが、これらに限定されない、種々の抗体構造を包含する。

【0056】

「単離された」抗体とは、その自然環境の成分から識別及び分離され、かつ/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、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、それらとしては、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判定される、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。単離抗体には、組換え細胞内でインサイツの抗体が含まれるが、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。

40

50

【 0 0 5 7 】

「天然抗体」は、通常、2つの同一の軽(L)鎖及び2つの同一の重(H)鎖からなる約150,000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。各軽鎖が1つのジスルフィド共有結合により重鎖に結合している一方で、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、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、いくつか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。

10

【 0 0 5 8 】

任意の哺乳類種由来の抗体(免疫グロブリン)の「軽鎖」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型のうちの一方に割り当てられ得る。

【 0 0 5 9 】

「定常ドメイン」という用語は、抗原結合部位を含有する可変ドメインである免疫グロブリンの残り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目指す。定常ドメインは、重鎖のCH1、CH2、及びCH3ドメイン(集的に、CH)、ならびに軽鎖のCHL(またはCL)ドメインを含有する。

20

【 0 0 6 0 】

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目指す。重鎖可変ドメインは、「VH」と称され得る。軽鎖可変ドメインは、「VL」と称され得る。これらのドメインは、一般に、抗体の最も可変の部分であり、抗原結合部位を含有する。

【 0 0 6 1 】

「可変」という用語は、可変ドメインのある特定の部分の配列が抗体間で大きく異なり、各特定の抗体のその特定の抗原に対する結合及び特異性において使用されるという事実を目指す。しかしながら、可変性は、抗体の可変ドメイン全体にわたって均等に分布していない。これは、軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインの両方における超可変領域(HVR)と呼ばれる3つのセグメントに集中している。可変ドメインのより高度に保存された部分は、フレームワーク領域(FR)と呼ばれる。天然の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、かついくつかの場合では、ベータシート構造の一部を形成するループを形成する3つのHVRによって接続されたベータシート立体配置を主として採用する4つのFR領域を含む。各鎖内のHVRは、FR領域によって近接近して一緒に保持され、他方の鎖由来のHVRと共に、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, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)を参照されたい)。定常ドメインは、抗体の抗原への結合に直接関与していないが、抗体の抗体依存性細胞毒性への関与などの様々なエフェクター機能を呈する。

30

40

【 0 0 6 2 】

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、かつ/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目指す。一般に、抗体は、6つのHVRを含み、3つがVH(H1、H2、H3)にあり、3つがVL(L1、L2、L3)にある。天然抗体において、H3及びL3が6つのHVRの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る。例えば、Xu et al., Immunity 13:37-45(2000)、Johnson and Wu, 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

50

のみからなる天然に存在するラクダ抗体は、軽鎖の不在で機能的であり、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。

【0063】

いくつかのHVR描写が本明細書で使用され、本明細書に包含される。Kabata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、その代わりに、構造的ループの位置に言及する(Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196: 901 - 917 (1987))。AbM HVRは、KabataのHVRとChothiaの構造ループとの折衷物であり、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアで用いられている。「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HVRの各々の残基を、以下に記載する。

10

ループ	Kabat	AbM	Chothia	接触
			a	
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L27	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L51	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L92	L89-L96
H1	H31-H35b	H26-H35b	H26-H27	H30-H35b (Kabata番号付け)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H27	H30-H35 (Chothia番号付け)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H54	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H97	H93-H101

20

30

【0064】

HVRは、以下の「伸長HVR」を含み得る：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、Kabata et al., (上記参照)に従って番号付けされる。

40

【0065】

「フレームワーク」または「FR」残基は、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。

【0066】

「Kabataにあるような可変ドメイン残基番号付け」または「Kabata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、Kabata 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

50

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して、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有し得る。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物（Kabab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、Kababによる残基82a、82b、及び82cなど）を含み得る。残基のKabab番号付けは、所与の抗体に対して、「標準の」Kababによって番号付けされた配列との抗体の配列の相同領域での整列によって決定され得る。

【0067】

Kabab番号付けシステムは、一般に、可変ドメインにおける残基（大体、軽鎖の残基1～107及び重鎖の残基1～113）について言及する際に使用される（例えば、Kabab 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指標」は、一般に、免疫グロブリン重鎖定常領域における残基について言及する際に使用される（例えば、Kabab et al. (上記参照)で報告されるEU指標）。「KababにあるようなEU指標」は、ヒトIgG1 EU抗体の残基番号付けを指す。

10

【0068】

「全長抗体」、「無傷抗体」、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、その実質的に無傷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領域を含有する重鎖を有する抗体を指す。

20

【0069】

「抗体断片」は、無傷抗体の一部を含み、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。

【0070】

抗体のパイン消化により、各々が単一の抗原結合部位を有する、「Fab」断片と呼ばれる2つの同一の抗原結合断片が産生され、残りが「Fc」断片であり、その名前は、容易に結晶化するその能力を反映している。ペプシン処理は、F(ab')₂断片を生成し、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することができる。

30

【0071】

「Fv」とは、完全な抗原結合部位を含有する最小の抗体断片である。一実施形態では、二本鎖Fv種は、密接に非共有会合した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)種において、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の「二量体」構造で会合し得るように、可動性ペプチドリンカーによって共有結合し得る。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あるが、単一の可変ドメイン（または抗原に特異的なHVRを3つしか含まないFvの半分）でさえも、抗原を認識し、それに結合する能力を有する。

40

【0072】

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、軽鎖定常ドメイン及び重鎖の第1の定常ドメイン(CH1)も含有する。Fab'断片は、抗体ヒンジ領域由来の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だけFab断片とは異なる。Fab'-SHは、定常ドメインのシステイン残基（複

50

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カップリングも既知である。

【0073】

「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ッカーをさらに含み、これにより、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の概説について、例えば、Pluckthun, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York, 1994), pp. 269-315を参照されたい。

10

【0074】

「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)に接続した重鎖可変ドメイン(VH)(VH-VL)を含む。同じ鎖上のこれらの2つのドメイン間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り、これらのドメインは、別の鎖の相補的ドメインと対合させられ、2つの抗原結合部位を作製する。ダイアボディは、二価または二重特異性であり得る。ダイアボディについては、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)により十分に記載されている。トリアボディ及びテトラボディについても、Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134(2003)に記載されている。

20

【0075】

抗体の「クラス」は、その重鎖によって保有される定常ドメインまたは定常領域の型を指す。5つの主要なクラスの抗体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にさらに分類され得る。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、 γ 、 δ 、 ϵ 、 μ 、及び μ と呼ばれる。

30

【0076】

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の集団から得られる抗体を指し、例えば、その集団を構成する個々の抗体は、少量で存在し得る可能な変異、例えば、天然に存在する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。ある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、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、この選択プロセスは、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が、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、多重特異性抗体を作製するなどのようにさらに改変されてもよく、かつ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)に対して指向される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、それらが典型的には他の免疫グロブリンで汚染されていないという点で有利である。

40

【0077】

「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

50

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 and Milstein, Nature, 256: 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., 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)、及びLee et al., J. Immunol. Methods 284 (1 - 2): 119 - 132 (2004)を参照されたい）、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動物におけるヒト抗体またはヒト様抗体の産生技術（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)、Morrisson, 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)を参照されたい)を含む多様な技術によって作製され得る。

【0078】

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/または軽鎖の一部が、特定の種由来の抗体、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、別の種由来の抗体、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Morrisson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851 - 6855 (1984)を参照されたい）。キメラ抗体としては、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。

【0079】

「ヒト抗体」は、ヒトもしくはヒト細胞によって産生されたか、またはヒト抗体レパトリーを利用する非ヒト源に由来する抗体のアミノ酸配列、または他のヒト抗体コード配列に対応する、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明確に除外する。

10

20

30

40

50

【0080】

「ヒト化」抗体は、非ヒトHVR由来のアミノ酸残基及びヒトフレームワーク領域（FR）由来のアミノ酸残基を含むキメラ抗体を指す。特定の実施形態では、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含むことになり、そのHVR（例えば、CDR）の全てまたは実質的に全てが非ヒト抗体のものに対応し、そのFRの全てまたは実質的に全てがヒト抗体のものに対応する。ヒト化抗体は、任意に、ヒト抗体由来の抗体定常領域の少なくとも一部分を含んでもよい。抗体、例えば非ヒト抗体の「ヒト化型」は、ヒト化を受けた抗体を指す。

【0081】

「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に結合することができる抗体を指す。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、例えば放射免疫アッセイ（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。

10

【0082】

「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に結合することができる抗体を指す。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、例えば放射免疫アッセイ（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。

20

【0083】

「遮断」抗体または「アンタゴニスト」抗体は、それが結合する抗原の生物学的活性を阻害または低減するものである。好ましい遮断抗体またはアンタゴニスト抗体は、抗原の生物学的活性を実質的にまたは完全に阻害する。

【0084】

「親和性」とは、分子（例えば、抗体）の単一結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との間の非共有結合相互作用の合計の強度を指す。別途示されない限り、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（ K_d ）で表され得る。親和性は、本明細書に記載のものを含む当該技術分野で既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が、以下に記載される。

30

【0085】

本明細書で使用される場合、「結合する」、「に特異的に結合する」、または「に特異的な」という用語は、生物学的分子を含む異種分子集団の存在下で標的の存在を決定する標的と抗体との間の結合などの測定可能かつ再現可能な相互作用を指す。例えば、標的（エピトープであり得る）に結合するか、またはそれに特異的に結合する抗体は、この標的に、他の標的に結合するよりも高い親和性、結合力で、より容易に、かつ/またはより長期間結合する抗体である。一実施形態では、抗体が無関係の標的に結合する程度は、例えば、ラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定される、抗体の標的への結合の約10%未満である。特定の実施形態では、標的に特異的に結合する抗体は、 $1\ \mu\text{M}$ 以下、 $100\ \text{nM}$ 以下、 $10\ \text{nM}$ 以下、 $1\ \text{nM}$ 以下、または $0.1\ \text{nM}$ 以下の解離定数（ K_d ）を有する。特定の実施形態では、抗体は、異なる種由来のタンパク質間で保存されるタンパク質上のエピトープに特異的に結合する。別の実施形態では、特異的結合は、排他的結合を含み得るが、それを必要としない。

40

【0086】

50

「親和性成熟」抗体は、かかる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）において1つ以上の改変を有し、かかる変化によって抗原に対する抗体の親和性を改善する、抗体を指す。

【0087】

参照抗体と「同じエピトープに結合する抗体」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。例示的な競合アッセイが本明細書に提供される。

【0088】

「免疫コンジュゲート」は、細胞毒性剤を含むがこれに限定されない1つ以上の異種性分子（複数可）にコンジュゲートされる抗体である。

10

【0089】

本明細書に使用される場合、「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、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ではない（すなわち、「異種である」）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取得され得る。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産生については、米国特許第5,428,130号を参照されたい。例えば、本明細書における治療に有用な医薬品としての有用なイムノアドヘシンには、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の細胞外またはPD-L1もしくはPD-L2結合部分、例えば、それぞれPD-L1 ECD-Fc、PD-L2 ECD-Fc、及びPD-1 ECD-Fcを含む、ポリペプチドが含まれる。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。

20

30

【0090】

「融合タンパク質」及び「融合ポリペプチド」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

40

【0091】

本明細書に識別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（%）」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、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判定する目的のためのアライメントは、当該技術分野の技術範囲内の様々な方法で、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGNなどの公的に入手可能なコンピュータソフトウェア、またはMegalign（DNASTAR）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

50

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. が作成したものであり、ソースコードは、米国著作権局(Washington D.C., 20559)においてユーザ文書と共に申請されており、これは、米国著作権登録番号TXU510087として登録されている。ALIGN-2プログラムは、Genentech, Inc., South San Francisco, Californiaを通して公的に入手可能である。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プログラムによって設定されており、変動しない。

10

【0092】

ALIGN-2がアミノ酸配列比較に用いられる状況下で、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あ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、以下のように計算される。

$$100 \times \text{分数 } X / Y$$

式中、Xは、配列アライメントプログラム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の長さと同しくない場合、AのBに対するアミノ酸配列同一性%は、BのAに対するアミノ酸配列同一性%とは等しくないことが理解される。別途具体的に示されない限り、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。

20

【0093】

「検出」という用語は、直接的及び間接的検出を含む、任意の検出方法を含む。

【0094】

本明細書で使用される「バイオマーカー」という用語は、試料中で検出され得る指標、例えば、予測指標、診断指標、及び/または予後指標を指す。バイオマーカーは、ある特定の分子的、病理学的、組織学的、及び/または臨床的特徴によって特徴付けられる疾患または障害(例えば、癌)の特定のサブタイプの指標としての機能を果たし得る。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、遺伝子である。バイオマーカーとしては、ポリヌクレオチド(例えば、DNA及び/もしくはRNA)、ポリヌクレオチドコピー数改変(例えば、DNAコピー数)、ポリペプチド、ポリペプチド及びポリヌクレオチド修飾(例えば、翻訳後修飾)、炭水化物、ならびに/または糖脂質ベースの分子マーカーが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0095】

「バイオマーカーシグネチャー」、「シグネチャー」、「バイオマーカー発現シグネチャー」、または「発現シグネチャー」という用語は、本明細書で互換的に使用され、1つのバイオマーカーまたはバイオマーカーの組み合わせを指し、それらの発現が、指標、例えば、予測指標、診断指標、及び/または予後指標となる。バイオマーカーシグネチャーは、ある特定の分子的、病理学的、組織学的、及び/または臨床的特徴によって特徴付けられる疾患または障害(例えば、癌)の特定のサブタイプの指標としての機能を果たし得る。いくつかの実施形態では、バイオマーカーシグネチャーは、「遺伝子シグネチャー」である。「遺伝子シグネチャー」という用語は、「遺伝子発現シグネチャー」と互換的に使用され、1つのポリヌクレオチドまたはポリヌクレオチドの組み合わせを指し、それらの発現が、指標、例えば、予測指標、診断指標、及び/または予後指標となる。いくつかの実施形態では、バイオマーカーシグネチャーは、「タンパク質シグネチャー」である。

40

50

「タンパク質シグネチャー」という用語は、「タンパク質発現シグネチャー」と互換的に使用され、1つのポリペプチドまたはポリペプチドの組み合わせを指し、それらの発現が、指標、例えば、予測指標、診断指標、及び/または予後指標となる。

【0096】

個体への臨床的利益の増加に関連するバイオマーカーの「量」または「レベル」は、生体試料中で検出可能なレベルである。これらは、当業者に既知であり、かつ本明細書にも開示される方法によって測定され得る。評価されるバイオマーカーの発現レベルまたは量を使用して、治療への応答を判定することができる。

【0097】

「発現のレベル」または「発現レベル」という用語は、一般に、互換的に使用され、一般に、生体試料中のバイオマーカーの量を指す。「発現」とは、一般に、情報（例えば、遺伝子コード情報及び/またはエピジェネティック情報）が、細胞中に存在しかつそこで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、またはさらにはポリヌクレオチド及び/もしくはポリペプチド修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）を指し得る。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/もしく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ッ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。「発現遺伝子」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遺伝子を含み、RNAに転写されるが、ポリペプチドに翻訳されない遺伝子（例えば、トランスファーRNA及びリボソームRNA）も含む。

【0098】

「上昇した発現」、「上昇した発現レベル」、または「上昇したレベル」とは、疾患もしくは障害（例えば、癌）に罹患していない個体（複数可）または内部対照（例えば、ハウスキーピングバイオマーカー）などの対照と比較した個体におけるバイオマーカーの発現の増加またはそのレベルの増加を指す。

【0099】

「低減した発現」、「低減した発現レベル」、または「低減したレベル」とは、疾患もしくは障害（例えば、癌）に罹患していない個体（複数可）または内部対照（例えば、ハウスキーピングバイオマーカー）などの対照と比較した個体におけるバイオマーカーの低減した発現または低減したレベルを指す。いくつかの実施形態では、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。

【0100】

「ハウスキーピングバイオマーカー」という用語は、全ての細胞型中に典型的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では、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、かつ全ての細胞型中に典型的に同様に存在する遺伝子または遺伝子の群を指す。

【0101】

本明細書で使用される「増幅」とは、一般に、所望の配列の複数のコピーを生成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」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。

【0102】

「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

10

20

30

40

50

、1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。

【0103】

本明細書で使用される「ポリメラーゼ連鎖反応」または「PCR」技法とは、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に記載される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を使用して、特定のRNA配列、全ゲノムDNAからの特定のDNA配列、及び全細胞RNAから転写されたcDNA、バクテリオファージ配列、またはプラスミド配列などを増幅することができる。概して、Mullis et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 51:263 (1987)及びErllich, 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。

10

【0104】

「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の形態を指す。この技法は、Crinin et al., Am. J. Pathol. 164(1):35-42 (2004)、及びMa et al., Cancer Cell 5:607-616 (2004)などの様々な出版物に記載されている。

20

【0105】

「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エレメント、好ましくはポリヌクレオチドプローブの規則配置を指す。

【0106】

「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、癌）の識別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、特定のタイプの癌の識別を指し得る。「診断」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癌の特定のサブタイプの分類も指し得る（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））。

30

【0107】

「診断を援助する」という用語は、疾患または障害（例えば、癌）の特定のタイプの症状または状態の存在または性質に関して臨床的判定を行う助けとなる方法を指すために本明細書で使用される。例えば、疾患または状態（例えば、癌）の診断を援助する方法は、個体由来の生物学的試料中のある特定のバイオマーカー（例えば、PD-L1）を測定することを含み得る。

40

【0108】

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、特徴付けかつ/または識別される細胞及び/または他の分子実体を含有する、目的の対象及び/または個体から得られるか、またはそれ由来の組成物を指す。例えば、「疾患試料」という語句及びその変化形は、特徴付けられる細胞及び/または分子実体を含有することが予期されるか、または含有することが既知である、目的の対象から得られた任意の試料を指す。試料としては、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

50

、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。

【0109】

「組織試料」または「細胞試料」とは、対象または個体の組織から得られた同様の細胞の集合を意味する。組織または細胞試料源は、新鮮な、凍結、及び/もしくは保存された器官、組織試料、生検、及び/もしくは吸引液由来の固形組織、血液または任意の血液成分、例えば、血漿；体液、例えば、脳脊髄液、羊水、腹水、もしくは間質液；対象の妊娠または発育中の任意の時点の細胞であり得る。組織試料は、初代または培養された細胞または細胞株でもあり得る。任意に、組織または細胞試料は、疾患組織/器官から得られる。例えば、「腫瘍試料」は、腫瘍または他の癌性組織から得られた組織試料である。組織試料は、自然界の組織とは自然には混合されない化合物、例えば、防腐剤、抗凝固剤、緩衝剤、固定剤、栄養剤、抗生物質などを含有し得る。

10

【0110】

「腫瘍浸潤免疫細胞」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。腫瘍浸潤免疫細胞には、腫瘍内免疫細胞、腫瘍周囲免疫細胞、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含まれるが、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（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、指状樹状細胞）、組織球、及びナチュラルキラー細胞を含む他の骨髄系細胞であり得る。

20

【0111】

本明細書で使用される場合、「腫瘍細胞」は、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、当該技術分野で既知であり、かつ/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免疫細胞と区別され得る。

【0112】

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、標準物、またはレベルを指す。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、同じ対象または個体の身体の健全な及び/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）であり得る。別の実施形態では、参照試料は、同じ対象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、対象または個体ではない個体の身体の健全な及び/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。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、対象または個体ではない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。

30

40

【0113】

本明細書の目的に関して、組織試料の「切片」は、組織試料の単一の部分または小片、例えば、組織試料（例えば、腫瘍試料）から切り取られた組織または細胞の薄片を意味する。組織試料の複数の切片が取られて分析に供され得ることが理解されるが、但し、組織試料の同じ切片が、形態及び分子レベルの両方で分析されるか、またはポリペプチド（例えば、免疫組織化学法による）及び/もしくはポリヌクレオチド（例えば、インサイツハイブリダイゼーションによる）に関して分析され得ることが理解されることを条件とする。

【0114】

「関連する」または「関連すること」とは、任意の方法で、第1の分析またはプロトコ

50

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のプロトコルを行う際に第1の分析もしくはプロトコルの結果を使用することができ、かつ/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行われるべきかを判定することができる。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行われるべきかを判定することができる。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行われるべきかを判定することができる。

【0115】

「個体応答」または「応答」は、(1)減速及び完全阻止を含む、疾患進行(例えば、癌進行)のある程度の阻害、(2)腫瘍サイズの低減、(3)隣接する末梢器官及び/もしくは組織への癌細胞浸潤の阻害(すなわち、低減、減速、または完全停止)、(4)転移の阻害(すなわち、低減、減速、または完全停止)、(5)疾患もしくは障害(例えば、癌)に関連する1つ以上の症状のある程度の軽減、(6)全生存期間及び無増悪生存期間を含む生存期間の長さの増加もしくは延長、ならびに/または(9)治療後の所定の時点における低下した死亡率を限定することなく含む、個体への有益性を示す任意のエンドポイントを使用して評価され得る。

【0116】

医薬品での治療に対する患者の「有効な応答」または患者の「応答性」及び類似の単語は、癌などの疾患もしくは障害の危険性があるか、またはそれに罹患している患者に付与される臨床的または治療的有益性を指す。一実施形態では、かかる利点は、生存期間の延長(全生存期間及び無増悪生存期間を含む)、客観的応答(完全奏効もしくは部分奏効を含む)をもたらすこと、または癌の徴候または症状の改善のうちいずれか1つ以上を含み得る。一実施形態では、バイオマーカー(例えば、PD-L1発現、例えば、IHCを使用して決定されるもの)は、バイオマーカーを発現しない患者と比べて、医薬品での治療(例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト、例えば、抗PD-L1抗体を含む治療)に「応答性」である可能性が増加していると予測される患者を識別するために使用される。一実施形態では、バイオマーカー(例えば、PD-L1発現、例えば、IHCを使用して判定されるもの)は、同じレベルでバイオマーカーを発現しない患者と比べて、医薬品(例えば、抗PD-L1抗体)での治療に対して「応答性」である可能性が増加していると予測される患者を識別するために使用される。一実施形態では、バイオマーカーの存在は、バイオマーカーの存在を有しない患者と比べて、医薬品での治療に「応答」する可能性がより高い患者を識別するために使用される。別の実施形態では、バイオマーカーの存在は、患者が、バイオマーカーの存在を有しない患者に対して、医薬品での治療から有益性を被る可能性が増加していることを判定するために使用される。

【0117】

「客観的奏効」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)」は、完全奏効(CR)率及び部分奏効(PR)率の合計を指す。

【0118】

「完全奏効」または「CR」により、治療に応じた、癌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、必ずしも癌が治癒されたことを意味しない。

【0119】

「持続的応答」とは、治療の中止後の腫瘍成長の低減への持続的効果を指す。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ままであるか、またはより小さくなり得る。いくつかの実施形態において、持続奏効は、治療期間と少なくとも同じか、治療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。

10

20

30

40

50

【0120】

本明細書で使用される場合、「癌再発を低減または阻害すること」とは、腫瘍もしくは癌の再発、または腫瘍もしくは癌の進行を低減または阻害することを意味する。本明細書に開示されるように、癌再発及び/または癌進行には、癌転移が含まれるが、これに限定されない。

【0121】

本明細書で使用される場合、「部分奏効」または「PR」は、治療に応じた、1つ以上の腫瘍もしくは病巣のサイズ、または身体内の癌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、標的病巣の最長径の合計(SLD)における少なくとも30%の低下を指す。

10

【0122】

本明細書で使用される場合、「安定疾患」または「SD」は、治療開始以来の最小のSLDを参照として、PRと言えるほどの十分な標的病巣の収縮も、PDと言えるほどの十分な増加もないことを指す。

【0123】

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

【0124】

「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。

20

【0125】

本明細書で使用される場合、「無増悪生存期間」(PFS)は、治療中及び治療後の時間の長さを指し、その間、治療されている疾患(例えば、癌)は悪化しない。無進行生存期間は、患者が完全奏効または部分奏効を経験した時間量、ならびに患者が安定疾患を経験した時間量を含んでもよい。

【0126】

本明細書で使用される場合、「全生存期間」(OS)は、特定の期間後に生きている可能性が高い、群における個体の割合を指す。

【0127】

「生存延長」による意味は、治療されていない患者に対して(すなわち、医薬品で治療されていない患者に対して)、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に対して、かつ/または承認済み抗腫瘍剤で治療された患者に対して、治療された患者における全生存期間または無増悪生存期間が増加することである。

30

【0128】

本明細書で使用される場合、「実質的に同じ」という用語は、当業者が、該値(例えば、Kd値または発現レベル)により測定される生物学的特質の文脈において、2つの値の間の差異を生物学的及び/または統計学的に有意性がほとんどないか、または全くないと見なすような、2つの数値間の十分に程度の高い類似性を意味する。該2つの値の間の差異は、参照/比較値の関数として、例えば、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%未満、及び/または約10%未満である。

40

【0129】

「実質的に異なる」という語句は、本明細書で使用される場合、当業者が、該値(例えば、Kd値または発現レベル)により測定される生物学的特質の文脈において、2つの値の間の差異を統計学的に有意性があると見なすような、2つの数値間の十分に程度の高い差異を意味する。該2つの値の間の差異は、参照/比較分子に対する値の関数として、例えば、約10%超、約20%超、約30%超、約40%超、及び/または約50%超である。

【0130】

「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

50

試薬または抗体に直接的または間接的に複合または融合され、それがコンジュゲートまたは融合す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）であり得るか、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得る。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（すなわち、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。間接的標識化の例には、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を有するDNAプローブの末端標識化が含まれる。

10

【0131】

「治療有効量」は、哺乳動物において疾患または障害を治療または予防するための治療剤の量を指す。癌の場合、治療有効量の治療剤は、癌細胞の数を低減、原発腫瘍サイズを低減、末梢器官への癌細胞浸潤を阻害（すなわち、ある程度の減速及び好ましくは停止）、腫瘍転移を阻害（すなわち、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一つ以上をある程度軽減し得る。薬物が既存の癌細胞の成長の予防及び/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及び/または細胞毒性であり得る。癌治療に関して、インビボでの有効度は、例えば生存期間、疾患進行までの期間（TTP）、奏効率（例えば、CR及びPR）、奏効期間、及び/または生活の質を評価することにより測定され得る。

20

【0132】

「障害」とは、哺乳動物を問題の障害に罹患しやすくする病理学的状態を含む慢性及び急性障害または疾患を含むが、これらに限定されない、治療から恩恵を受けることになる任意の状態である。

【0133】

「癌」及び「癌性」という用語は、制御されていない細胞成長を典型的に特徴とする哺乳動物における生理学的状態を指すか、または説明する。この定義には、良性癌及び悪性癌が含まれる。「早期癌」または「早期腫瘍」とは、侵襲性もしくは転移性でないか、または0期、1期、もしくはII期癌として分類される癌を意味する。癌の例としては、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、ガストリン産生腫瘍、及び島細胞癌を含む）、中皮腫、シュワン細胞腫（聴神経腫瘍を含む）、髄膜腫、腺癌、黒色腫、ならびに白血病またはリンパ系腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。かかる癌のより具体的な例としては、扁平上皮細胞癌（例えば、上皮系扁平上皮細胞癌）、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肺癌、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、膀胱癌、肝臓癌、乳癌（転移性乳癌を含む）、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌または子宮癌、唾液腺癌、腎臓（kidney）癌または腎臓（renal）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、なら

30

40

【0134】

「腫瘍」という用語は、本明細書で使用される場合、悪性または良性にかかわらず、全ての腫瘍性細胞の成長及び増殖、ならびに全ての前癌性及び癌性の細胞及び組織を指す。「癌」、「癌性」、及び「腫瘍」という用語は、本明細書で言及されるように相互排他的

50

ではない。

【0135】

「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対象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。

【0136】

「薬学的に許容される担体」は、対象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には、緩衝液、賦形剤、安定剤、または防腐剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0137】

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、または臨床病理過程中的のいずれかに実施され得る。治療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、転移の予防、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では、抗体（例えば、抗PD-L1抗体及び/または抗PD-1抗体）は、疾患の発達を遅らせるか、または疾患の進行を減速させるために使用される。

【0138】

「抗癌療法」という用語は、癌の治療において有用な療法を指す。抗癌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、及び癌を治療するための他の薬剤、例えば、抗CD20抗体、血小板由来成長因子阻害剤（例えば、GLEEVEC（商標）（メシル酸イマチニブ））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、以下の標的PDGFR-、BlyS、APRIL、BCMA受容体（複数可）、TRAIL/Apo2、他の生物活性及び有機化学剤などのうちの1つ以上に結合するアンタゴニスト（例えば、中和抗体）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの組み合わせも、本発明に含まれる。

【0139】

本明細書で使用される「細胞毒性剤」という用語は、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。この用語は、放射活性アイソトープ（例えば、At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、及びLuの放射活性アイソトープ）、化学療法剤、例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ピンカアルカロイド（ピンクリスチン、ピンブラスチン、エトポシド）、ドキシソルピシン、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、酵素及びその断片、例えば核酸分解酵素、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的に活性な毒素などの毒素（その断片及び/または変異型を含む）、ならびに下に開示される様々な抗腫瘍または抗癌剤を含むことを意図する。他の細胞毒性剤が下に記載される。殺腫瘍剤は、腫瘍細胞の破壊を引き起こす。

【0140】

「化学療法剤」は、癌の治療に有用な化学化合物である。化学療法剤の例には、チオテパ及びCYTOXAN（登録商標）アルキル化剤（シクロスホスファミドなど）、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、及びピボスルファンなど）、アジリジン（ベンゾドパ（benzodopa）、カルボコン、メツレドパ（meturedopa）、及びウレドパ（uredopa）など）、エチレンイミン及びメチルアメラミン（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、及びトリメチロロメラミン（trimethylololomelamine）を含む）、アセトゲニン（特にプラタシン及びプラタシノン）、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、MARINOL（登録商標））、 -ラ

10

20

30

40

50

パコン、ラパコール、コルヒチン、ベツリン酸、カンプトテシン（合成アナログトポテカ
 ン（HYCAMTIN（登録商標））、CPT-11（イリノテカン、CAMPTOSAR（登録商標））、アセチルカンプトテシン、スコボレクチン（scopolectin）
 ）、及び9-アミノカンプトテシンを含む）、プリオスタチン、カリスタチン、CC-1
 065（そのアドゼレシン、カルゼレシン、及びビゼレシン合成アナログを含む）、ポド
 フィロトキシ、ポドフィリン酸、テニポシド、クリプトフィシ（とりわけクリプトフ
 イシ1及びクリプトフィシ8）、ドラスタチン、デュオカルマイシ（合成アナログ
 、KW-2189及びCB1-TM1を含む）、エリュテロピン、パンクラチスタチン、
 サルコジクチン、スポンジスタチン、窒素マスタード（クロラムブシル、クロルナファ
 ジン（chloronaphazine）、コロホスファミド（cholophosphamide）、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（novembichin）、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）、ニトロソウレア（
 カルムスチン、クロロゾトシ、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムヌ
 スチン（ranimnustine）など）、エンジン抗生物質（例えば、カリケアマ
 イシ、特にカリケアマイシ 1I及びカリケアマイシ 1I（例えば、Nicolaou et al., Angew. Chem Intl. Ed. Engl., 33:
 183-186（1994）を参照されたい）、ダイネミシ（ダイネミシAを含む）
 、エスペラミシ、ならびにネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連色素タンパク質
 エネジン抗生物質クロモフォア）などの抗生物質、アクラシノマイシ、アクチノマイ
 シ、オースラマイシ（authramycin）、アザセリン、プレオマイシ、カクチノマイシ、カラビシ、カルミノマイシ、カルジノフィリン、クロモマイシニス
 、ダクチノマイシ、ダウノルビシ、デトルビシ、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノ
 ルロイシ、ADRIAMYCIN（登録商標）ドキシソルビシ（モルホリノ-ドキシソル
 ビシ、シアノモルホリノ-ドキシソルビシ、2-ピロリノ-ドキシソルビシ、及びデオ
 キシドキシソルビシを含む）、エビルビシ、エソルビシ、イダルビシ、マルセロマ
 イシ、マイトマイシ（マイトマイシCなど）、ミコフェノール酸、ノガラマイシ
 、オリボマイシ、ペプロマイシ、ポトフィロマイシ、ピュロマイシ、ケラマイシ
 ン、ロドルビシ、ストレプトニグリン、ストレプトゾシ、ツベルシジン、ウベニメッ
 クス、ジノスタチン、ゾルビシ、抗代謝物（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（アンシタピン、アザシチジン、6
 -アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、
 エノシタピン、フロキシウリジンなど）、アンドロゲン（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、メピチオスタノール、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）、葉酸補液（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、アミノレプリリン酸、エニルウラシル、
 アムサクリン、ベストラブシル、ピサントレン、エダトレキサート、デフォファミン、デ
 メコルシ、ジアジコン、エルフォルニチン、酢酸エリブチニウム、エポチロン、エトゲ
 ルシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシウレア、レンチナン、ロニダイニン、マイタンシノイ
 ド（マイタンシ及びアンサミトシなど）、ミトゲアゾン、ミトキサントロン、モピダ
 ンモル、ニトラエリン、ペントスタチン、フェナメト、ピラルビシ、ロソキサントロン
 、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、PSK（登録商標）多糖複合体（JHS Natural Products, Eugene, OR）、ラゾキサ、リゾキシ、シ
 ゴフィラン、スピロゲルマニウム、テヌアゾン酸、トリアジコン、2,2',2''-トリ
 クロロトリエチルアミン、トリコテセン（特にT-2毒素、ベラキュリンA、ロリジン
 A、及びアングイジン）、ウレタン、ピンデシ（ELDISINE（登録商標）、FILD
 DESIN（登録商標））、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトプロニトール、ミト
 ラクトール、ピボプロマン、ガシトシ、アラビノシド（「Ara-C」）、チオテバ、

10

20

30

40

50

タキソイド（例えばTAXOL（登録商標）パクリタキセル（Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.）を含むタキサン、ABRAXANE（商標）クレモホールを含有しない、アルブミン操作されたパクリタキセルのナノ粒子製剤（American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Illinois）、及びTAXOTERE（登録商標）ドセタキセル（Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France）、クロラムブシル（chlorambucil）、ゲムシタピン（GEMZAR（登録商標））、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）、ピンラスチン（VELBAN（登録商標））、白金、エトポシド（VP-16）、イホスファミド、ミトキサントロン、ピンクリスチン（ONCOVIN（登録商標））、オキサリプラチン、ロイコボピン（Leucovorin）、ピノレルピン（NAVELBINE（登録商標））、ノバントロン、エダトレキサート、ダウノマイシン、アミノプテリン、イバンドロネート、トポイソメラーゼ阻害剤RFS 2000、ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）、レチノイン酸などのレチノイド、カペシタピン（XELODA（登録商標））、上記のうちのいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体、ならびにCHOP（シクロホスファミド、ドキシロピシン、ピンクリスチン、及びプレドニゾロンの併用療法の略語）、及びFOLFOX（5-FU及びロイコボリンと組み合わせてオキサリプラチン（ELOXATIN（商標））を用いる治療レジメンの略語）などの上記のうち2つ以上の組み合わせが含まれる。追加の化学療法剤には、例えばマイタンシノイド（例えば、DM1）、ならびにオーリスタチンMMAE及びMMAFなどの抗体薬物コンジュゲートとして有用な細胞毒性剤が含まれる。

10

20

【0141】

「化学療法剤」には、癌の成長を促進し得るホルモン作用を制御、低減、遮断、または阻害するために作用する「抗ホルモン薬剤」または「内分泌治療剤」も含まれ、しばしば全身性または体全体の治療の形態にある。それら自体がホルモンであってもよい。例には、抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体修飾薬（SERM）（例えばタモキシフェン（NOLVADEX（登録商標）タモキシフェンを含む）、EVIISTA（登録商標）ラロキシフェン、ドロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、及びFARESTON（登録商標）トレミフェンを含む）、抗プロゲステロン、エストロゲン受容体下方制御薬（ERD）、卵巣を抑制するかまたは活動停止させるように機能する薬剤、例えば黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニスト（LUPRON（登録商標）及びELIGARD（登録商標）酢酸ロイプロリド、酢酸ゴセレリン、酢酸ブセレリン、及びトリプテリンなど）、他の抗アンドロゲン薬（フルタミド、ニルタミド、及びピカルタミドなど）、ならびに、副腎内の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、ホルメスタイン、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、及びARIMIDEX（登録商標）アナストロゾールなど）が含まれる。加えて、化学療法剤のかかる定義には、ビスホスホネート（クロドロネート（例えば、BONEFOS（登録商標）またはOSTAC（登録商標））、DIDROCAL（登録商標）エチドロネート、NE-58095、ZOMETA（登録商標）ゾレドロネート/ゾレドロネート、FOSAMAX（登録商標）アレンドロネート、AREDIA（登録商標）パミドロネート、SKELID（登録商標）チルドロネート、またはACTONEL（登録商標）リセドロネートなど）、ならびにトロキサシタピン（1,3-ジオキサランヌクレオシドシトシンアナログ）、アンチセンスオリゴヌクレオチド（特に、例えばPKC-アルファ、Raf、H-Ras、及び表皮成長因子受容体（EGFR）などの異常な細胞増殖に関係があるとされ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）、ワクチン（THERATOPE（登録商標）ワクチン及び遺伝子治療ワクチン、例えば

30

40

50

ALLOVECTIN (登録商標) ワクチン、LEUVECTIN (登録商標) ワクチン、及びVAXID (登録商標) ワクチンなど)、LURTOTECAN (登録商標) トポイソメラーゼ1阻害剤、ABARELIX (登録商標) rmRH、ジトシル酸ラパチニブ (別名、GW572016、ErbB-2及びEGFR二重チロシンキナーゼ小分子阻害剤)、ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体が含まれる。

【0142】

化学療法剤としては、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/Bio 10
gen Idec)、ペルツズマブ (OMNITARG (登録商標)、2C4、Gene 20
ntech)、トラスツズマブ (HERCEPTIN (登録商標)、Genentech)、トシツモマブ (Bexxar、Corixa)、及び抗体-薬物コンジュゲート、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。本発明の化合物との併用で薬剤として治療可能性を有するさらなるヒト化モノクローナル抗体としては、アポリズマブ、アセリズマブ (aselizumab)、アトリズマブ、パピネオズマブ、ビバツズマブメルタンシン (bivatuzumab mertan 20
sine)、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 20
ラツズマブ、エルリズマブ (erlizumab)、フェルビズマブ (felvizumab)、フォトリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メボリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ (motovizumab)、ナタリズマブ、ニモツズマブ (nimo 20
tuzumab)、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、バリビズマブ、バスコリズマブ (p 30
ascelizumab)、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) 30
、ルブリズマブ (ruplizumab)、シブロツズマブ (sibrotuzumab)、シプリズマブ、ソントツズマブ (sontuzumab)、タカツズマブテトラキセタン (tacatuzumab tetraxetan)、タドシズマブ (tadociz 30
umab)、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、ピジ 30
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全長IgG1 抗体である、抗インターロイキン-1 40
2 (ABT-874/J695、Wyeth Research and Abbott Laboratories) が挙げられる。

【0143】

化学療法剤としては、EGFRに結合するか、または他の様式でそれと直接相互作用し、そのシグナル伝達活性を阻止または低減する化合物を指す「EGFR阻害剤」も挙げられ、これは「EGFRアンタゴニスト」とも称される。かかる薬剤の例としては、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、MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL 40
HB 8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (米国特許第4,943,533号 (Mendelsohn et al.) を参照されたい)、ならびにそれらの変異型、例えば、キメラ化22 40
50

5 (C225 または セツキシマブ、ERBUTIX (登録商標)) 及び再成形ヒト225 (H225) (WO96/40210 (Imclone Systems Inc.) を参照されたい)、IMC-11F8、完全ヒトEGFR 標的抗体 (Imclone)、I I 型変異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号に記載のEGFR に結合するヒト化抗体及びキメラ抗体、ならびにEGFR に結合するヒト抗体、例えば、ABX-EGF またはパニツムマブ (WO98/50433 (Abgenix / Amgen) を参照されたい)、EMD55900 (Stra gliotto et al. Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996))、EGFR 結合においてEGF 及びTGF-アルファの両方と競合するEGFR に対して指向されたヒト化EGFR 抗体EMD7200 (マツズマブ) (EMD/Merck)、ヒトEGFR 抗体HuMax-EGFR (GenMab)、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3、及びE7.6.3として既知であり、かつUS6,235,883に記載の完全ヒト抗体、MDX-447 (Medarex Inc)、ならびにmAb806またはヒト化mAb806 (Johns et al., J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004)) が挙げられる。抗EGFR 抗体は、細胞毒性薬にコンジュゲートされ得、それにより免疫コンジュゲートを生成することができる (例えば、EP659,439A2、Merck Patent GmbH を参照されたい)。EGFR アンタゴニストには、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に記載の化合物などの小分子が含まれる。特定の小分子EGFR アンタゴニストとしては、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-プロモフェニル)アミノ]-6-キナゾリニル]-2-ブチンアミド)、EKB-569 (N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブチンアミド) (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。

10

20

30

40

50

【0144】

化学療法剤としては、「チロシンキナーゼ阻害剤」（前段落に記載のEGFR標的薬物を含む）、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）、CP-724（714、ErbB2受容体チロシンキナーゼの経口選択的阻害剤）（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）、汎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、パタラニブ（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、ピリミドピリミジン、ピロロピリミジン（例えば、CGP 59326、CGP 60261、及びCGP 62706）、ピラゾロピリミジン、4-（フェニルアミノ）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、クルクミン（ジフェルロイルメタン、4,5-ビス（4-フルオロアニリノ）フタルイミド）、ニトロチオフエン部分を含むチルホスチン、PD-0183805（Warner-Lambert）、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（米国特許第5,804,396号）、トリホスチン（米国特許第5,804,396号）、ZD6474（AstraZeneca）、PTK-787（Novartis/Schering AG）、汎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））、PKI166（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（American Cyanamid）、WO1998/43960（American Cyanamid）、WO1997/38983（Warner Lambert）、WO1999/06378（Warner Lambert）、WO1999/06396（Warner Lambert）、WO1996/30347（Pfizer, Inc）、WO1996/33978（Zeneca）、WO1996/3397（Zeneca）、及びWO1996/33980（Zeneca）のいずれかに記載のものも挙げられる。

【0145】

化学療法剤としては、デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトブリン、シクロスポリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、BCG生、ペバクジマブ、ベキサロテン、クラドリピン、クロファラピン、ダルベポエチンアルファ、デニロイキン、デクスラゾキサソ、エポエチンアルファ、エロチニブ、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブ、インターフェロンアルファ-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、ネララピン、ノフェツモマブ、オブレルベキン、パリフェルミン、パミドロネート、ペガ

デマーゼ、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、ATRA、バルルピシン、ゾレドロネート、及びゾレドロロン酸、ならびにこれらの薬学的に許容される塩も挙げられる。

【0146】

化学療法剤としては、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバリン酸チクソコルトール、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン-17-ブチレート、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、プロピオン酸アクロメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルベート、クロベタゾン-17-ブチレート、クロベタゾ-ル-17-プロピオネート、カブロン酸フルオコルトロン、ピバリン酸フルオコルトロン及び酢酸フルプレドニデン、免疫選択的抗炎症ペプチド (ImSAID) (例えばフェニルアラニン-グルタミン-グリシン (FEG) 及びそのD異性体形態 (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC))、抗リウマチ薬 (例えばアザチオプリン、シクロスポリン (シクロスポリンA)、D-ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミドミノシクリン、スルファサラジン、腫瘍壊死因子アルファ (TNF) 遮断剤 (例えばエタネルセプト (ENBREL (登録商標))、インフリキシマブ (REMICADE (登録商標))、アダリムマブ (HUMIRA (登録商標))、セルトリズマブペゴール (CIMZIA (登録商標))、ゴリムマブ (SIMPONI (登録商標))、インターロイキン1 (IL-1) 遮断剤 (例えばアナキンラ (KINERET (登録商標))、T細胞共刺激遮断剤 (例えばアバタセプト (ORENCIA (登録商標))、インターロイキン6 (IL-6) 遮断剤 (例えばトシリズマブ (ACTEMERA (登録商標))、インターロイキン13 (IL-13) 遮断剤 (例えばレプリキズマブ)、インターフェロンアルファ (IFN) 遮断剤 (例えばロンタリズマブ)、ベータ7インテグリン遮断剤 (例えば rhumAb Beta7)、IGE 経路遮断剤 (例えば抗M1プライム)、分泌ホモ三量体 Lta3 及び膜結合ヘテロ三量体 Lta1/2 遮断剤 (例えば抗リンホトキシンアルファ (Lta))、種々の治験薬 (例えばチオプラチン、PS-341、フェニルブチレート、ET-18-OCH3、またはファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 (L-739749、L-744832))、ポリフェノール (例えばケルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸及びその誘導体)、オートファジー阻害剤 (例えばクロロキン)、デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール (ドロナビノール、MARINOL (登録商標))、ベータ-ラバコン、ラバコール、コルヒチン、ベツリン酸、アセチルカンプトテシン、スコボレクチン、及び9-アミノカンプトテシン)、ポドフィロトキシン、テガフル (UFTORAL (登録商標))、ベキサロテン (TARGRETIN (登録商標))、ビスホスホネート (例えばクロドロネート (例えば、BONEFOS (登録商標) または OSTAC (登録商標))、エチドロネート (DIDROCAL (登録商標))、NE-58095、ゾレドロロン酸/ゾレドロネート (ZOMETHA (登録商標))、アレンドロネート (FOSAMAX (登録商標))、パミドロネート (AREDIA (登録商標))、チルドロネート (SKELID (登録商標))、またはリセドロネート (ACTONEL (登録商標))、ならびに上皮成長因子受容体 (EGF-R)、ワクチン (例えば THERATOPE (登録商標) ワクチン)、ペリフォシン、COX-2 阻害剤 (例えば、セレコキシブまたはエトリコキシブ)、プロテオソーム阻害剤 (例えば、PS341)、CCI-779、チピファルニブ (R11577)、オラフェニブ、ABT510、Bcl-2 阻害剤 (例えばオブリメルセンナトリウム (GENA SENSE (登録商標))、ピキサントロン、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 (例えばロナファルニブ (SCH 6636、SARASA

10

20

30

40

50

R (商標)))、ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体、ならびに上記のうち2つ以上の組み合わせが挙げられる。

【0147】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、親薬物と比較すると腫瘍細胞に対して細胞毒性が低く、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としては、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、任意に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任意に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としては、上述の化学療法剤が挙げられるがこれらに限定されない。

10

20

【0148】

「成長阻害剤」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ってよい。成長阻害剤の例としては、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。従来M期遮断剤には、ビンカ(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-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含まれる。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, entitled "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" (WB Saunders: Philadelphia, 1995)、特に13頁に見出すことができる。タキサン(パクリタキセル及びドセタキセル)は、いずれもイチイ由来の抗癌薬である。ヨーロッパ由来のドセタキセル(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由来の微小管の構築を促進し、脱重合を阻止することによって微小管を安定させ、細胞内での有糸分裂を阻害する。

30

40

【0149】

「放射線療法」とは、正常に機能する能力を制限するか、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誘導するための指向性ガンマ線またはベータ線の使用を意味す

50

る。投与量及び治療期間を判定するための当該技術分野で既知の方法が多く存在することが理解される。典型的な治療剤は、1回投与として与えられ、典型的な投与量は、1日当たり10～200単位（グレイ）の範囲である。

【0150】

本明細書で使用される場合、「患者」または「対象」という用語は、交換可能に使用され、治療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、イヌ、ネコ、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。特定の実施形態において、本明細書の患者は、ヒトである。

【0151】

本明細書で使用される場合、「投与すること」は、対象（例えば、患者）への化合物（例えば、アントゴニスト）または薬学的組成物（例えば、アントゴニストを含む薬学的組成物）の投薬量の供与方法を意味する。投与は、非経口的、肺内、及び鼻腔内、ならびに局所的治療が所望される場合は、病変内投与を含む任意の好適な手段によることができる。非経口的注入には、例えば、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与が含まれる。投薬は、任意の好適な経路により、例えば、投与が短時間であるか、または慢性的であるかに部分的に応じた、静脈内注射または皮下注射などの注射により、行うことができる。単回投与または様々な時点にわたる複数回投与、ボラス投与、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。

10

【0152】

「同時に」という用語は、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本明細書で使用される。したがって、同時投与は、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）の投与の中止後に続くときの投薬レジメンを含む。

20

【0153】

「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生じる能力を意味する。低減または阻害は、治療されている障害の症状、転移の存在またはサイズ、または原発腫瘍のサイズに対して言及し得る。

【0154】

「添付文書」という用語は、かかる治療薬の適応症、使用法、投薬量、投与、併用療法、禁忌症、及び/またはその使用に関する警告についての情報を含む、治療剤製品の商用パッケージに通例含まれる指示書を指すように使用される。

30

【0155】

「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。

【0156】

「製品」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、癌）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（例えば、PD-L1）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、推奨、流通、または販売される。

40

【0157】

「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、例えば治療決定、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。

【0158】

III. 方法

A. 診断方法

癌（例えば、非小細胞肺癌）に罹患している患者が、PD-L1軸結合アントゴニストを含む治療に応答する可能性が高いかどうかを判定する方法が本明細書に提供される。癌

50

(例えば、非小細胞肺癌)に罹患している患者のPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に対する応答性を予測する方法も本明細書に提供される。癌(例えば、非小細胞肺癌)に罹患している患者のための療法を選択する方法が本明細書にさらに提供される。前述の方法のいずれも、本明細書に提供されるバイオマーカーの発現レベル、例えば、腫瘍試料中、例えば、腫瘍浸潤免疫細胞中及び/または腫瘍細胞中のPD-L1発現に基づいてもよい。方法はいずれも、患者にPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、C項の記載されるような以下の「PD-L1軸結合アンタゴニスト」)を患者に投与することをさらに含んでもよい。方法はいずれも、有効量の第2の治療剤を患者に投与することをさらに含んでもよい。

【0159】

本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者が、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いかどうかを判定する方法を提供し、該方法は、患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍細胞中のPD-L1の発現レベルを判定することによって、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約1%以上(例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%以上、約10%以上、約15%以上、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約50%以上、約55%以上、約60%以上、約65%以上、約70%以上、約80%以上、約85%以上、約90%以上、約95%以上、約99%以上)におけるPD-L1の検出可能な発現レベルが、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す、判定することを含む。例えば、いくつかの事例では、腫瘍試料中の腫瘍細胞の5%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。他の事例では、腫瘍試料中の腫瘍細胞の10%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。他の事例では、腫瘍試料中の腫瘍細胞の20%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。他の事例では、腫瘍試料中の腫瘍細胞の30%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。なお他の事例では、腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。

【0160】

本発明はまた、非小細胞肺癌に罹患している患者のPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療への応答性を予測する方法も提供し、該方法は、患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍細胞中のPD-L1の発現レベルを判定することによって、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約1%以上(例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%以上、約10%以上、約15%以上、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約50%以上、約55%以上、約60%以上、約65%以上、約70%以上、約80%以上、約85%以上、約90%以上、約95%以上、約99%以上)におけるPD-L1の検出可能な発現レベルが、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す、判定することを含む。例えば、いくつかの事例では、腫瘍試料中の腫瘍細胞の5%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。他の事例では、腫瘍試料中の腫瘍細胞の10%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。他の事例では、腫瘍試料中の腫瘍細胞の20%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。他の事例では、腫瘍試料中の腫瘍細胞の30%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。なお他の事例では、腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に

10

20

30

40

50

応答する可能性が高いことを示す。

【0161】

前述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約5%～約99%（例えば、約5%～約99%、約5%～約90%、約5%～約85%、約5%～約80%、約5%～約75%、約5%～約70%、約5%～約65%、約5%～約60%、約5%～約55%、約5%～約50%、約5%～約45%、約5%～約40%、約5%～約35%、約5%～約30%、約5%～約25%、約5%～約20%、約5%～約15%、約50%～約99%、約50%～約95%、約50%～約90%、約50%～約85%、約50%～約80%、約50%～約75%、約50%～約70%、約50%～約65%、約50%～約60%、または約50%～約55%）におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1結合アンタゴニストでの治療に応答する可能性が高いことを示す。

10

【0162】

本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者のための療法を選択する方法をさらに提供し、該方法は、患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することと、腫瘍試料中の腫瘍細胞の約1%以上（例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%以上、約10%以上、約15%以上、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約50%以上、約55%以上、約60%以上、約65%以上、約70%以上、約80%以上、約85%以上、約90%以上、約95%以上、または約99%以上）におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することと、を含む。例えば、いくつかの事例では、該方法は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の5%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することを含む。いくつかの事例では、該方法は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の10%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することを含む。いくつかの事例では、該方法は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の20%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することを含む。いくつかの事例では、該方法は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の30%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することを含む。いくつかの実施形態では、該方法は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%以上におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することを含む。

20

30

【0163】

前述の方法のいずれにおいても、該方法は、患者から得られた腫瘍試料における腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の10%未満（例えば、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、または1%未満）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベルを有する。例えば、いくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、例えば、抗PD-L1抗体を使用して免疫組織化学によって判定された、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の10%未満（例えば、腫瘍面積の10%未満、腫瘍面積の9%未満、腫瘍面積の8%未満、腫瘍面積の7%未満、腫瘍面積の6%未満、腫瘍面積の5%未満、腫瘍面積の4%未満、腫瘍面積の3%未満、腫瘍面積の2%未満、または腫瘍面積の1%未満）を網羅する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベルを有する。

40

【0164】

前述の方法のいずれにおいても、患者から得られた腫瘍試料は、線維形成を有し得る。例えば、いくつかの事例では、患者から得られた腫瘍試料は、線維芽細胞及び/または筋線維芽細胞の集団を含み得る。方法実施形態のいずれにおいても、患者から得られた腫瘍試料は、硬化性反応を有し得る。いくつかの事例では、患者から得られた腫瘍試料は、細

50

胞希薄及び/または膠原化間質を含み得る。前述の方法のいずれにおいても、腫瘍試料は、参照腫瘍試料と比べてコラーゲン、STAT1、及び/またはMEKの発現レベルの増加を含み得る。

【0165】

本発明はまた、非小細胞肺癌に罹患している患者が、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いかどうかを判定する方法も提供し、該方法は、患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することであって、腫瘍試料の約1%以上（例えば、約1%以上、約2%以上、約3%以上、約4%以上、約5%以上、約6%以上、約7%以上、約8%以上、約10%以上、約11%以上、約12%以上、約13%以上、約14%以上、約15%以上、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約50%以上、約45%以上、または約50%以上）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル、及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満（例えば、50%未満、45%未満、40%未満、35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、または5%未満）におけるPD-L1の検出可能な発現レベルが、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す、判定することを含む。例えば、いくつかの実施形態では、腫瘍試料の約5%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル、及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。他の実施形態では、腫瘍試料の約10%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル、及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。

10

20

【0166】

本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者のPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療への応答性を予測する方法をさらに提供し、該方法は、患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することであって、腫瘍試料の1%以上（例えば、約1%以上、約2%以上、約3%以上、約4%以上、約5%以上、約6%以上、約7%以上、約8%以上、約10%以上、約11%以上、約12%以上、約13%以上、約14%以上、約15%以上、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約50%以上、約45%以上、または約50%以上）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル、及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満（例えば、50%未満、45%未満、40%未満、35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、または5%未満）におけるPD-L1の検出可能な発現レベルが、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す、判定することを含む。例えば、いくつかの実施形態では、腫瘍試料の約5%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル、及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。他の実施形態では、腫瘍試料の約10%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル、及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満におけるPD-L1の検出可能な発現レベルは、患者がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いことを示す。

30

40

【0167】

本発明はなおまた、非小細胞肺癌に罹患している患者のための療法を選択する方法も提供し、該方法は、患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるPD-L1の発現レベルを判定することと、腫瘍試料の1%以上（例えば、約1%以上、約2%以上、約3%以上、約4%以上、約5%以上、約6%以上、約7%以上、約8%以上、約10%以上、約11%以上、約12%以上、約13%以上、約14%以上、約15

50

%以上、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約50%以上、約45%以上、または約50%以上)を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル、及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満(例えば、50%未満、45%未満、40%未満、35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、または5%未満)におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、患者のためのPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することを含む。例えば、いくつかの実施形態では、該方法は、腫瘍試料の約5%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することを含む。他の実施形態では、該方法は、腫瘍試料の約10%以上を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満におけるPD-L1の検出可能な発現レベルに基づいて、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法を選択することを含む。

10

20

30

40

50

【0168】

前述の方法のいずれにおいても、腫瘍浸潤免疫細胞は、患者から得られた腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約1%以上(例えば、約1%以上、約2%以上、約3%以上、約4%以上、約5%以上、約6%以上、約7%以上、約8%以上、約10%以上、約11%以上、約12%以上、約13%以上、約14%以上、約15%以上、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約50%以上、約45%以上、または約50%以上)を網羅し得る。例えば、いくつかの事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約1%以上を網羅し得る。いくつかの事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約5%以上を網羅し得る。他の事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約10%以上を網羅し得る。いくつかの事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約15%以上を網羅し得る。なお他の事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約20%以上を網羅し得る。さらなる事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約25%以上を網羅し得る。いくつかの事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約30%以上を網羅し得る。いくつかの事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約35%以上を網羅し得る。いくつかの事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約40%以上を網羅し得る。いくつかの事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約50%以上を網羅し得る。

【0169】

前述の方法のいずれにおいても、患者から得られた腫瘍試料は、参照腫瘍試料と比べて増加した数の上皮内及び/または間質性免疫細胞を含み得る。前述の方法のいずれにおいても、患者から得られた腫瘍サンプルは、参照腫瘍試料と比べて増加した数のCD8+T細胞を含み得る。いくつかの事例では、患者から得られた腫瘍試料は、参照腫瘍試料と比べて、1つ以上のB細胞関連遺伝子またはナチュラルキラー(NK)細胞関連遺伝子の発現レベルの増加を有する。いくつかの事例では、該1つ以上のB細胞関連遺伝子は、CD19、MS4A1、及びCD79Aからなる群から選択される。いくつかの事例では、該1つ以上のNK細胞関連遺伝子は、KLRB1、KLRC1、KLRC2、KLRC3、KLRD1、KLRF1、KLRG1、KLRK1、NCAM1、PRF1、NCR1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR2DL4、KIR2DS2、KIR3DL1、FCGR3A、MICA、及びMICBからなる群から選択される。

【0170】

いくつかの実施形態では、該方法は、1つ以上の追加のバイオマーカーの発現レベルを判定することを含む。いくつかの実施形態では、追加のバイオマーカーは、免疫関連マーカーである。免疫関連マーカーは、免疫細胞によって、または他の細胞(例えば、腫瘍細胞、内皮細胞、線維芽細胞、または他の間質細胞)によって発現されるマーカーを指す。免疫細胞以外の細胞によって発現される場合、マーカーは、例えば、活性化、プライミン

グ、抗原認識及び提示、サイトカイン及びケモカイン産生、増殖、遊走、生存、または抗体産生を含む、免疫細胞生物学及び機能の制御に關与し得る。いくつかの実施形態では、免疫関連マーカーは、T細胞関連マーカーである。いくつかの実施形態では、T細胞関連マーカーは、CD8A、IFN-、EOMES、グランザイムA、CXCL9、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、免疫関連マーカーは、CX3CL1、CD45RO、IDO1、ガレクチン9、MIC-A、MIC-B、CTLA-4、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、追加のバイオマーカーは、NK細胞関連遺伝子である。いくつかの実施形態では、NK細胞関連遺伝子には、KLRB1、KLRC1、KLRC2、KLRC3、KLRD1、KLRF1、KLRG1、KLRK1、NCAM1、PRF1、NCRR1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR2DL4、KIR2DS2、KIR3DL1、FCGR3A、MICA、MICB、及びこれらの任意の組み合わせが含まれるがこれらに限定されず、いくつかの実施形態では、追加のバイオマーカーは、骨髄細胞関連遺伝子である。いくつかの実施形態では、骨髄細胞関連遺伝子には、IL1B、IL8、CCL2、及びこれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、追加のバイオマーカーは、B細胞関連遺伝子である。いくつかの実施形態では、B細胞関連遺伝子には、CD19、MS4A1、CD79A、及びこれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、追加のバイオマーカーは、エフェクターT細胞(T_{eff})関連遺伝子である。いくつかの実施形態では、T_{eff}関連遺伝子には、CD8A、GZMA、GZMB、IFNG、EOMES、PRF1、CXCL9、CXCL10、TBX21、及びこれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、T_{eff}関連遺伝子は、IFNG、GZMB、またはCXCL9である。いくつかの実施形態では、追加のバイオマーカーは、コラーゲン遺伝子である。いくつかの実施形態では、コラーゲン遺伝子は、COL6A1またはCOL6A2である。

10

20

30

40

50

【0171】

前述の方法のいずれにおいても、該方法は、腫瘍試料中の腫瘍細胞または腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の発現レベルに基づいて、治療有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを患者に投与することをさらに含み得る。PD-L1軸結合アンタゴニストは、当該技術分野で既知であるか、または本明細書に記載される任意のPD-L1軸結合アンタゴニスト、例えばC項における以下の「PD-L1軸結合アンタゴニスト」であり得る。

【0172】

例えば、いくつかの事例では、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から選択される。いくつかの事例では、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。なお他の事例では、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の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。いくつかの実施形態では、抗体は、YW243.55.S70、MPDL3280A(アテゾリズマブ)、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。いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号19のHVR-H1配列、配列番号20のHVR-H2配列、及び配列番号21のHVR-H3配列を含む重鎖と、配列番号22のHVR-L1配列、配列番号23のHVR-L2配列、及び配列番号24のHVR-L3配列を含む軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号26のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号4のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含

む。

【0173】

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一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。なお他の事例では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1の、PD-L1及びPD-L2の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。いくつかの事例では、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からなる群から選択される。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、いくつかの事例では、Fc融合タンパク質は、AMP-224である。

10

【0174】

いくつかの事例では、本方法は、有効量の第2の治療剤を患者に投与することをさらに含む。いくつかの事例では、第2の治療剤は、細胞毒性剤、成長阻害剤、放射線療法剤、血管新生阻害剤、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。

20

【0175】

前述の事例のいずれにおいても、非小細胞肺癌は、局所進行性または転移性非小細胞肺癌であり得る。前述の事例のいずれにおいても、非小細胞肺癌は、扁平上皮NSCLCまたは非扁平上皮NSCLCであり得る。

【0176】

バイオマーカー（例えば、PD-L1）の存在及び/または発現レベル/量は、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既知の任意の好適な基準に基づいて、定性的かつ/または定量的に判定され得る。

【0177】

前述の方法のいずれにおいても、患者から得られた試料は、組織、全血、血漿、血清、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、試料は、組織試料である。いくつかの実施形態では、組織試料は、腫瘍試料である。いくつかの実施形態では、腫瘍試料は、腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、間質細胞、またはこれらの任意の組み合わせを含む。前述の実施形態のいずれにおいても、腫瘍試料は、ホルマリン固定及びパラフィン包埋（FFPE）腫瘍試料、保管用腫瘍試料、新鮮腫瘍試料、または凍結腫瘍試料であり得る。

30

【0178】

試料中の本明細書に記載される様々なバイオマーカーの存在及び/または発現レベル/量は、いくつかの方法論によって分析され得、その多くは当該技術分野で既知であり、当業者に理解されており、これには、免疫組織化学（「IHC」）、ウェ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、定量的血液ベースのアッセイ（例えば、血清ELISA）、生化学的酵素活性アッセイ、インサイトハイブリダイゼーション、蛍光インサイト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）、例えば、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、TMA等、RNA-Seq、マイクロアレイ分析、遺伝子発現プロファイリング、及び/または遺伝子発現連続分析（「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行われ得る多種多様なアッセイのうちの一つを含むが、これらに限定されない。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

40

50

は、例えば、Ausubel et al., eds., 1995, Current Protocols In Molecular Biology, Units 2 (ノーザンブロット法)、4 (サザンブロット法)、15 (免疫ブロット法)、及び18 (PCR分析)で見出される。Rules Based MedicineまたはMeso Scale Discovery (「MSD」)から入手可能なアッセイなどの多重化免疫アッセイも使用され得る。

【0179】

前述の方法のいずれにおいても、バイオマーカー (例えば、PD-L1) の存在及び/または発現レベル/量は、バイオマーカーのタンパク質発現レベルを判定することによって測定される。特定の実施形態では、該方法は、バイオマーカーの結合を許容する条件下で、生体試料を、本明細書に記載されるバイオマーカーに特異的に結合する抗体 (例えば、抗PD-L1抗体) と接触させることと、抗体とバイオマーカーとの間で複合体が形成されるかどうかを検出することを含む。かかる方法は、インビトロ方法またはインビボ方法であり得る。いくつかの事例では、抗体を使用して、PD-L1軸結合アンタゴニストでの治療に適格な対象、例えば個体の選択のためのバイオマーカーを選択する。タンパク質発現レベルを測定する、当該技術分野で既知であるか、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 (例えば、PD-L1) 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)))、ウェスタンブロット、酵素結合免疫吸着法 (ELISA)、免疫沈降、免疫組織化学 (IHC)、免疫蛍光法、放射免疫測定法、ドットブロット法、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判定される。いくつかの実施形態では、バイオマーカー (例えば、PD-L1) のタンパク質発現レベルは、腫瘍浸潤免疫細胞において判定される。いくつかの実施形態では、バイオマーカー (例えば、PD-L1) のタンパク質発現レベルは、腫瘍細胞において判定される。いくつかの実施形態では、バイオマーカー (例えば、PD-L1) のタンパク質発現レベルは、腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞において判定される。

10

20

【0180】

特定の実施形態では、試料中のバイオマーカータンパク質 (例えば、PD-L1) 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決定または検出する信頼できる方法であると示されている。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では、バイオマーカーは、PD-L1である。一実施形態では、バイオマーカーの発現レベルは、(a) 抗体を用いて試料 (例えば、患者から得られた腫瘍試料) のIHC分析を行うことと、(b) 試料中のバイオマーカーの発現レベルを判定することを含む方法を使用して判定される。いくつかの実施形態では、IHC染色強度は、参照と比較して判定される。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、非癌患者由来の組織試料、またはPD-L1陰性腫瘍試料) である。

30

【0181】

IHCは、形態的染色及び/またはインサイツハイブリッド形成法 (例えば、FISH) などの追加の技法と組み合わせて実施されてもよい。2つの一般的なIHC方法、直接アッセイ及び間接アッセイが利用可能である。第1のアッセイに従って、抗体の標的抗原への結合が直接判定される。この直接アッセイは、さらなる抗体相互作用を伴わずに可視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試薬を使用する。典型的な間接アッセイでは、コンジュゲートしていない一次抗体が抗原に結合し、その後、標識二次抗体がその一次抗体に結合する。二次抗体が酵素標識にコンジュゲートする場合、発色基質または蛍光発生基質が添加されて、抗原の可視化をもたらす。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、シグナル増幅が生じる。

40

【0182】

50

IHCに使用される一次抗体及び/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群分けされ得る：(a)放射性同位体、例えば、 ^{35}S 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^3H 、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、フィコクリセリン(phycoerythrin)、フィコシアニン、または市販のフルオロフォア、例えば、SPECTRUM ORANGE 7及びSPECTRUM GREEN 7、ならびに/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号は、これらのうちのいくつかの概説を提供する。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、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、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(HRP)、アルカリホスファターゼ、 α -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。

10

【0183】

酵素と基質と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(HRP)、発色基質としてパラ-ニトロフェニルリン酸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- α -D-ガラクトシダーゼ)または蛍光発色基質(例えば、4-メチルウンベリフェリル- α -D-ガラクトシダーゼ)を有する α -D-ガラクトシダーゼ(α -D-Gal)が挙げられる。これらの一般的概説に関して、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。

20

【0184】

試験片は、例えば手動で、または自動化染色装置(例えば、VentanaベンチマークXTまたはベンチマークULTRA装置)を使用して調製され得る(例えば、以下の実施例1を参照されたい)。このようにして調製された検体は、載置かつカバースリップされ得る。次いで、例えば顕微鏡を使用してスライド評価が判定され、当該技術分野で日常的に使用される染色強度基準が利用され得る。一実施形態では、腫瘍からの細胞及び/または組織を、IHCを使用して試験するとき、染色は概して、(試料中に存在し得る間質性組織または周辺組織と対照的に)腫瘍細胞(複数可)及び/または組織において判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、腫瘍からの細胞及び/または組織を、IHCを使用して試験するとき、染色は、腫瘍内免疫細胞または腫瘍周囲免疫細胞を含む腫瘍浸潤免疫細胞において判定または評価することを含むことが理解される。いくつかの実施形態では、バイオマーカー(例えば、PD-L1)の存在は、試料の0%超において、試料の少なくとも1%において、試料の少なくとも5%において、試料の少なくとも10%において、試料の少なくとも15%において、試料の少なくとも15%において、試料の少なくとも20%において、試料の少なくとも25%において、試料の少なくとも30%において、試料の少なくとも35%において、試料の少なくとも40%において、試料の少なくとも45%において、試料の少なくとも50%において、試料の少なくとも55%において、試料の少なくとも60%において、試料の少なくとも65%において、試料の少なくとも70%において、試料の少なくとも75%において、試料の少なくとも80%において、試料の少なくとも85%において、試料の少なくとも90%において、試料の少なくとも95%において、またはそれ以上でIHCによって検出される。試料は、本明細書に記載される基準のいずれか(例えば、表2及び3を参照されたい)を使用して、例えば病理学者または自動化画像分析によってスコア化され得る。

30

40

【0185】

50

これらの方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、PD-L1は、抗PD-L1診断用抗体（すなわち、一次抗体）を使用した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、PD-L1診断用抗体は、ヒトPD-L1に特異的に結合する。いくつかの実施形態では、PD-L1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、PD-L1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、PD-L1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、PD-L1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、PD-L1診断用抗体は、直接標識される。他の実施形態では、PD-L1診断用抗体は、間接的に標識される。

【0186】

前述の方法のいずれかのいくつかの実施形態では、PD-L1の発現レベルは、腫瘍細胞、腫瘍浸潤免疫細胞、またはこれらの組み合わせにおいてIHCを使用して検出される。腫瘍浸潤免疫細胞には、腫瘍内免疫細胞、腫瘍周囲免疫細胞、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）が含ま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（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、指状嵌入樹状細胞）、組織球、及びナチュラルキラー細胞を含む他の骨髄系細胞であり得る。いくつかの実施形態では、PD-L1に対する染色は、膜染色、細胞質染色、及び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、PD-L1の不在は、試料において不在または染色がないこととして検出される。

【0187】

前述の方法のいずれにおいても、バイオマーカー（例えば、PD-L1）の発現レベルは、核酸発現レベルであり得る。いくつかの実施形態では、核酸発現レベルは、qPCR、rtPCR、RNA-seq、多重qPCRもしくはRT-qPCR、マイクロアレイ分析、SAGE、MassARRAY技術、またはインサイトハイブリダイゼーション（例えば、FISH）を使用して判定される。いくつかの実施形態では、バイオマーカー（例えば、PD-L1）の発現レベルは、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において判定される。いくつかの実施形態では、バイオマーカー（例えば、PD-L1）の発現レベルは、腫瘍細胞において判定される。いくつかの実施形態では、バイオマーカー（例えば、PD-L1）の発現レベルは、腫瘍浸潤免疫細胞において判定される。

【0188】

細胞中のmRNAの評価方法は周知であり、該方法として、例えば、相補的DNAプローブを使用した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リボプローブを使用したインサイトハイブリダイゼーション、ノーザンプロット、及び関連技法など）、ならびに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したRT-PCR、及び他の増幅型検出方法、例えば、分岐状DNA、SISBA、TMA等）が挙げられる。加えて、かかる方法は、生物学的試料中の標的mRNAのレベルを判定する（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試験することによって）ことを可能にする1つ以上のステップを含み得る。任意に、増幅標的cDNAの配列が判定され得る。任意の方法は、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を試験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、試験及び対照組織試料からの試験及び対照mRNA試料を逆転写し、標識して、cDNAプローブを生成する。その後、プローブを、固体支持体に固定した核酸のアレイにハイブリダイズする。アレイは、アレイの各メンバーの配列及び位置が分かるように構成する。例えば、その発現がPD-L1軸結合アンタゴニストを含む療法の臨床的利益の増加または低減と相関する様々な遺伝子が、固体支持体上にアレイされ得る。特定のアレイメンバーとの標識されたプローブのハイブリダイゼーションは、プローブが由来する試料がその遺伝子を発現することを示す。

10

20

30

40

50

【0189】

ある特定の実施形態では、第1の試料中のバイオマーカの存在及び/または発現レベル/量が、第2の試料中の存在/不在及び/または発現レベル/量と比較して増加または上昇する。ある特定の実施形態では、第1の試料中のバイオマーカの存在/不在及び/または発現レベル/量が、第2の試料中の存在及び/または発現レベル/量と比較して減少または低減する。あ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。遺伝子の存在/不在及び/または発現レベル/量を判定するためのさらなる開示が本明細書に記載されている。

【0190】

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、または対照組織は、試験試料が得られたときとは異なる1つ以上の時点で得られる同じ対象または個体由来の単一の試料または組み合わせられ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対象または個体から得られる。かかる参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織は、基準試料が癌の初期診断中に得られる場合、かつ癌が転移性癌になったときに試験試料が得られる場合に有用であり得る。

10

【0191】

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、または対照組織は、対象または個体ではない1つ以上の健全な個体由来の組み合わせられた複数の試料である。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、または対照組織は、対象または個体ではない、疾患または障害（例えば、癌）を有する1つ以上の個体由来の組み合わせられた複数の試料である。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つ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、癌）を有する1つ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。

20

【0192】

これらの方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、上昇または増加した発現とは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織と比較した、本明細書に記載されるものなどの標準の当該技術分野で既知の方法によって検出される、バイオマーカ（例えば、タンパク質または核酸（例えば、遺伝子またはmRNA））のレベルの約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれ以上のうちのいずれかの全体的な増加を示す。特定の実施形態では、上昇した発現とは、試料中のバイオマーカの発現レベル/量の増加を指し、この増加は、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織中のそれぞれのバイオマーカの発現レベル/量の少なくとも約1.5倍、1.75倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、25倍、50倍、75倍、または100倍のうちのいずれかである。いくつかの実施形態では、上昇した発現とは、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）と比較した、約1.5倍、約1.75倍、約2倍、約2.25倍、約2.5倍、約2.75倍、約3.0倍、または約3.25倍を超える全体的な増加を指す。

30

40

【0193】

これらの方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、低減した発現とは、参照試料、参照細胞、参照組織、対照試料、対照細胞、または対照組織と比較した、本明細書に記載の方法などの標準の当該技術分野で既知の方法によって検出される、バイオマーカ（例えば、タンパク質または核酸（例えば、遺伝子またはmRNA））のレベルの約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96

50

%、97%、98%、99%、またはそれ以上のうちのいずれかの全体的な低減を指す。特定の実施形態では、低減した発現とは、試料中のバイオマーカーの発現レベル/量の減少を指し、この減少は、基準試料、基準細胞、基準組織、対照試料、対照細胞、または対照組織中のそれぞれのバイオマーカーの発現レベル/量の少なくとも約0.9倍、0.8倍、0.7倍、0.6倍、0.5倍、0.4倍、0.3倍、0.2倍、0.1倍、0.05倍、または0.01倍のうちのいずれかである。

【0194】

B. 治療方法

本発明は、癌（例えば、非小細胞肺癌）に罹患している患者を治療する方法を提供する。いくつかの事例では、本発明の方法は、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む抗癌療法剤を患者に投与することを含む。本明細書に記載される（例えば、以下のC項、「PD-L1軸結合アンタゴニスト」を参照されたい）か、または当該技術分野で既知のPD-L1軸結合アンタゴニストのいずれも、本方法に使用され得る。いくつかの事例では、該方法は、患者から得られた試料中の、本明細書に記載されるバイオマーカーの存在及び/または発現レベルを判定することと、例えば、本明細書に記載される（例えば、A項、「診断方法」または以下の実施例に記載されるもの）か、または当該技術分野で既知の方法を使用して、試料中のバイオマーカーの存在及び/または発現レベルに基づいて抗癌療法剤を患者に投与することとを伴う。いくつかの実施形態では、バイオマーカーは、PD-L1である。

10

【0195】

本発明は、非小細胞肺癌に罹患している患者を治療する方法を提供し、該方法は、治療有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを患者に投与することを含み、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の1%以上（例えば、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%以上、約10%以上、約15%以上、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約50%以上、約55%以上、約60%以上、約65%以上、約70%以上、約80%以上、約85%以上、約90%以上、約95%以上、または約99%以上）においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。

20

【0196】

例えば、いくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の5%以上においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。他の実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の10%以上においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。他の実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の15%以上においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。他の実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の20%以上においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。他の実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の30%以上においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。なお他の実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%以上においてPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。いくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の10%未満（例えば、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、または1%未満）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベルを有する。例えば、いくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、例えば、抗PD-L1抗体を使用して免疫組織化学によって判定された、患者から得られた腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の10%未満（例えば、腫瘍面積の10%未満、腫瘍面積の9%未満、腫瘍面積の8%未満、腫瘍面積の7%未満、腫瘍面積の6%未満、腫瘍面積の5%未満、腫瘍面積の4%未満、腫瘍面積の3%未満、腫瘍面積の2%未満、または腫瘍面積の1%未満）を網羅する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベルを有する。いくつかの実施形態では、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍浸

30

40

50

潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベルを有しない。

【0197】

本発明はまた、非小細胞肺癌に罹患している患者を治療する方法も提供し、該方法は、治療有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを患者に投与することを含み、患者から得られた腫瘍試料は、腫瘍試料の1%以上（例えば、約1%以上、約2%以上、約3%以上、約4%以上、約5%以上、約6%以上、約7%以上、約8%以上、約10%以上、約11%以上、約12%以上、約13%以上、約14%以上、約15%以上、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約50%以上、約45%以上、または約50%以上）を構成する腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1の検出可能な発現レベル、及び腫瘍試料中の腫瘍細胞の50%未満（例えば、50%未満、45%未満、40%未満、35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、または5%未満）におけるPD-L1の検出可能な発現レベルを有すると判定されている。

10

【0198】

前述の方法のいずれにおいても、腫瘍浸潤免疫細胞は、患者から得られた腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約1%以上（例えば、約1%以上、約2%以上、約3%以上、約4%以上、約5%以上、約6%以上、約7%以上、約8%以上、約10%以上、約11%以上、約12%以上、約13%以上、約14%以上、約15%以上、約20%以上、約25%以上、約30%以上、約35%以上、約40%以上、約50%以上、約45%以上、または約50%以上）を網羅し得る。例えば、いくつかの事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約1%以上を網羅し得る。いくつかの事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約5%以上を網羅し得る。他の事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約10%以上を網羅し得る。いくつかの事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約15%以上を網羅し得る。なお他の事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約20%以上を網羅し得る。さらなる事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約25%以上を網羅し得る。いくつかの事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約30%以上を網羅し得る。いくつかの事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約35%以上を網羅し得る。いくつかの事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約40%以上を網羅し得る。いくつかの事例では、腫瘍浸潤免疫細胞は、腫瘍試料の切片中の腫瘍面積の約50%以上を網羅し得る。

20

30

【0199】

前述の方法のいずれにおいても、PD-L1軸結合アンタゴニストは、当該技術分野で既知であるか、本明細書、例えば以下のC項、「PD-L1軸結合アンタゴニスト」に記載される、任意のPD-L1軸結合アンタゴニストであり得る。

【0200】

例えば、いくつかの事例では、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から選択される。いくつかの事例では、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。なお他の事例では、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の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。いくつかの実施形態では、抗体は、YW243、55S70、MPDL3280A（アテゾリズマブ）、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。いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号19のHVR-H1配列、配列番

40

50

号20のHVR-H2配列、及び配列番号21のHVR-H3配列を含む重鎖と、配列番号22のHVR-L1配列、配列番号23のHVR-L2配列、及び配列番号24のHVR-L3配列を含む軽鎖とを含む。いくつかの実施形態では、抗体は、配列番号26のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と、配列番号4のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。

【0201】

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。なお他の事例では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1の、PD-L1及びPD-L2の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。いくつかの事例では、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からなる群から選択される。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、いくつかの事例では、Fc融合タンパク質は、AMP-224である。

10

【0202】

いくつかの事例では、本方法は、有効量の第2の治療剤を患者に投与することをさらに含む。いくつかの事例では、第2の治療剤は、細胞毒性剤、成長阻害剤、放射線療法剤、血管新生阻害剤、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。

20

【0203】

前述の事例のいずれにおいても、非小細胞肺癌は、局所進行性または転移性非小細胞肺癌であり得る。前述の事例のいずれにおいても、非小細胞肺癌は、扁平上皮NSCLCまたは非扁平上皮NSCLCであり得る。

【0204】

さらなる態様において、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、癌の治療のためのものである。さらなる実施形態では、医薬品は、癌（例えば、NSCLC）に罹患している患者に有効量の医薬品を投与することを含む、癌の治療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、該方法は、有効量の少なくとも1つの追加の治療剤、例えば、以下に記載されるものを個体に投与することをさらに含む。

30

【0205】

本明細書に記載される方法に用いられる組成物（例えば、PD-L1軸結合アンタゴニスト）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、腔内に、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）、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、を含む任意の好適な方法により投与され得る。本明細書に記載される方法に用いられる組成物はまた、全身または局所に投与することができる。投与方法は、様々な要因（例えば、投与される化合物または組成物、及び治療される状態、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では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、静脈内に、筋肉内に、皮下に、局所的に、経口的に、経皮的に、腹腔内に、眼窩内に、移植により、吸入により、髄腔内に、脳室内に、または鼻腔内に投与される。投薬は、任意の好適な経路により、例えば、投与が短時間であるか、または慢性的であるかに部分的に応じた、静脈内注射または

40

50

皮下注射などの注射により、行うことができる。単回投与または様々な時点にわたる複数回投与、ボラス投与、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。

【0206】

本明細書に記載されるPD-L1軸結合アンタゴニスト（例えば、抗体、結合ポリペプチド、及び/または小分子）（任意の追加の治療剤）は、良好な医療のための原則と一致する形で、製剤化、投薬、及び投与され得る。これに関連して考慮する要因には、治療されている特定の障害、治療されている特定の哺乳動物、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、及び医師に既知である他の要因が含まれる。PD-L1軸結合アンタゴニストは、その必要はないが、任意に、問題の障害を予防または治療するために現在使用される1つ以上の薬剤と共に製剤化されるか、それらと同時に投与される。かかる他の薬剤の有効量は、製剤中に存在するPD-L1軸結合アンタゴニストの量、障害または治療の種類、及び上で考察される他の要因に左右される。これらは一般に、本明細書に記載されるものと同じ投薬量及び投与経路で、または本明細書に記載される投薬量の約1~99%で、または経験的/臨床的に適切であると判定される任意の投薬量及び任意の経路で使用される。

10

【0207】

癌（例えば、非小細胞肺癌）の予防または治療のため、本明細書に記載されるPD-L1軸結合アンタゴニストの適切な投薬量（単独で、または1つ以上の他の追加の治療剤と組み合わせて使用されるとき）は、治療される疾患の種類、疾患の重症度及び経過、PD-L1軸結合アンタゴニストが予防目的で投与されるのかまたは治療目的で投与されるのかどうか、以前の治療、患者の臨床歴及びPD-L1軸結合アンタゴニストへの応答、ならびに主治医の裁量に左右されることになる。PD-L1軸結合アンタゴニストは、一度に、または一連の治療にわたって患者に好適に投与される。1つの典型的な1日用量は、上述の要因に応じて、約1µg/kg~100mg/kg以上の範囲に及び得る。病態に応じた数日間以上にわたる反復投与では、治療は一般に、疾患症状の所望の抑制が生じるまで持続されることになる。かかる用量は、例えば、毎週または3週間毎で（例えば、患者が、PD-L1軸結合アンタゴニストの用量を、例えば約2回~約20回、または例えば約6回受けるように）断続的に投与されてもよい。より高い初回負荷量、続いて1回以上のより低い用量が、投与されてもよい。しかしながら、他の投与量レジメンも有用であり得る。この療法の進行は、従来技法及びアッセイによって容易に監視される。

20

30

【0208】

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PD-L1軸結合アンタゴニスト抗体は、1回またはそれ以上の投与によるかにかかわらず、約0.01~約50mg/患者の体重kgの範囲であろう。いくつかの実施形態では、使用される抗体は、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、または約0.01mg/kg~約1mg/kgであり、これらは例えば、毎日、毎週、2週間毎、3週間毎、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、他の投与量レジメンも有用であり得る。一実施形態では、本明細書に記載される抗PD-L1抗体は、21日周期（3週間毎、q3w）の1日目に、約100mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、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。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体MPDL3280Aは、3週間毎（q3w）に、静脈内に1200mgで投与される。この用量は、注入などの、単回用量または複数回用量（例えば、2または3回用量）で投与され得る

40

50

。併用治療において投与される本抗体の用量は、単剤治療と比較して減少し得る。この療法の進展は、従来 of 技法によって容易に監視される。

【0209】

いくつかの実施形態では、該方法は、有効量の第2の治療剤を患者に投与することをさらに伴う。いくつかの実施形態では、第2の治療剤は、細胞毒性剤、化学療法剤、成長阻害剤、放射線療法剤、血管新生阻害剤、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、化学療法または化学療法剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、放射線療法剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、標的療法または標的療法剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、免疫療法または免疫療法剤、例えばモノクローナル抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、第2の治療剤は、活性化共刺激分子に対して指向されるアゴニストである。いくつかの実施形態では、第2の治療剤は、阻害性共刺激分子に対して指向されるアンタゴニストである。

10

【0210】

上記のかかる併用療法は、併用投与（2つ以上の治療剤が同じかまたは別個の製剤中に含まれる）及びPD-L1軸結合アンタゴニストの投与が、追加の治療剤（複数可）の投与の前、それと同時に、かつ/またはそれに続いて発生し得る、個別投与を包含する。一実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストの投与及び追加の治療剤の投与は、互いの約1カ月以内、または約1、2、もしくは3週間以内、または約1、2、3、4、5、もしくは6日以内に発生する。

20

【0211】

理論に拘束されることを意図することなく、活性化共刺激分子を促進することまたは負の共刺激分子を阻害することによってT細胞刺激を増強することは、腫瘍細胞死を促進し得、それにより癌を治療するか、その進行を遅らせると考えられている。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、活性化共刺激分子に対して指向されるアゴニストと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、活性化共刺激分子には、CD40、CD226、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、HVEM、またはCD127が含まれ得る。いくつかの実施形態では、活性化共刺激分子に対して指向されるアゴニストは、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、PD-L1軸結合アンタゴニストは、阻害性共刺激分子に対して指向されるアンタゴニストと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、阻害性共刺激分子には、CTLA-4（別名、CD152）、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、IDO、TIGIT、MICA/B、またはアルギナーゼが含まれ得る。いくつかの実施形態では、阻害性共刺激分子に対して指向され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。

30

【0212】

いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、CTLA-4（別名、CD152）に対して指向されるアンタゴニスト、例えば遮断抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、イピリムマブ（別名、MDX-010、MDX-101、またはYERVOY（登録商標））と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、トレメリムマブ（別名、チシリムマブまたはCP-675,206）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、B7-H3（別名、CD276）に対して指向されるアンタゴニスト、例えば遮断抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、MGA271と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、TG

40

50

F - ベータに対して指向されるアンタゴニスト、例えば、メテリムマブ（別名、CAT - 192）、フレソリムマブ（別名、GC1008）、またはLY2157299と併せて投与されてもよい。

【0213】

いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、キメラ抗原受容体（CAR）を発現するT細胞（例えば、細胞毒性T細胞またはCTL）の養子移入を含む治療と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、ドミナントネガティブTGFβ受容体、例えばドミナントネガティブTGFβタイプII型受容体を含むT細胞の養子移入を含む治療と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、HERCREEMプロトコル（例えば、ClinicalTrials.gov Identifier NCT00889954を参照されたい）を含む治療と併せて投与されてもよい。

10

【0214】

いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、CD137（別名、TNFRSF9、4 - 1BB、またはILA）に対して指向されるアゴニスト、例えば活性化抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、ウレルマブ（別名、BMS - 663513）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、CD40に対して指向されるアゴニスト、例えば活性化抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、CP - 870893と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、OX40（別名、CD134）に対して指向されるアゴニスト、例えば活性化抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、抗OX40抗体（例えば、AgonOX）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、CD27に対して指向されるアゴニスト、例えば活性化抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、CDX - 1127と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、インドールアミン - 2,3 - ジオキシゲナーゼ（IDO）に対して指向されるアンタゴニストと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、IDOアンタゴニストと共にあるのは、1 - メチル - D - トリプトファン（別名、1 - D - MT）である。

20

30

【0215】

いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、抗体薬物コンジュゲートと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、抗体薬物コンジュゲートは、メルタンシンまたはモノメチルオーリスタチンE（MMAE）を含む。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、抗NaPi2b抗体 - MMAEコンジュゲート（別名、DNIB0600AまたはRG7599）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、トラスツズマブエムタンシン（別名、T - DM1、アド - トラスツズマブエムタンシン、またはKADCYLA（登録商標）、Genentech）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、DMUC5754Aと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、エンドセリンB受容体（EDNBR）を標的とする抗体薬物コンジュゲート、例えばMMAEとコンジュゲートされたEDNBRに対して指向される抗体と併せて投与されてもよい。

40

【0216】

いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、抗血管新生剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、VEGFに対して指向される抗体、例えばVEGF - Aと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD - L1軸結合アンタゴニストは、ベバシズマブ（別名、AVASTIN（登録商標）、Genentech）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形

50

態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、アンジオポエチン2（別名、Ang2）に対して指向される抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、MEDI3617と併せて投与されてもよい。

【0217】

いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、抗腫瘍剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、CSF-1R（別名、M-CSFRまたはCD115）を標的とする薬剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、抗CSF-1R（別名、IMC-CS4）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、インターフェロン、例えばインターフェロンアルファまたはインターフェロンガンマと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、Roferon-A（別名、組換えインターフェロンアルファ-2a）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、GM-CSF（別名、組換えヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、rhGM-CSF、サルグラモスチム、またはLEUKINE（登録商標））と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、IL-2（別名、アルデスロイキンまたはPROLEUKIN（登録商標））と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、IL-12と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、CD20を標的とする抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、CD20を標的とする抗体は、オビヌツズマブ（別名、GA101もしくはGAZYVA（登録商標））またはリツキシマブである。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、GITRを標的とする抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、GITRを標的とする抗体は、TRX518である。

10

20

【0218】

いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、癌ワクチンと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、癌ワクチンは、ペプチド癌ワクチンであり、これは、いくつかの実施形態では、個別化ペプチドワクチンである。いくつかの実施形態では、ペプチド癌ワクチンは、多価長ペプチド、マルチペプチド、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（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、PD-L1軸結合アンタゴニストは、アジュバントと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、TLRアゴニストを含む治療、例えば、Poly-ICLC（別名、HILTONOL（登録商標））、LPS、MPL、またはCpG ODNと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、腫瘍壊死因子（TNF）アルファと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、IL-1と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、HMGB1と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、IL-10アンタゴニストと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、IL-4アンタゴニストと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、IL-13アンタゴニストと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、HVEMアンタゴニストと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、例えば、ICOS-Lの投与によってICOSアゴニストと併せて、またはICOSに対して指向されるアゴニスト抗体と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、CX3CL1を標的とする治療剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、CXCL9を標的とする治療剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、CX

30

40

50

C L 1 0 を標的とする治療剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、C C L 5 を標的とする治療剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、L F A - 1 または I C A M 1 アゴニストと併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、セレクトインアゴニストと併せて投与されてもよい。

【 0 2 1 9 】

いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、標的療法と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、B - R a f の阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、ベムラフェニブ（別名、Z E L B O R A F（登録商標））と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、ダブルフェニブ（別名、T A F I N L A R（登録商標））と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、エルロチニブ（別名、T A R C E V A（登録商標））と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、M E K の阻害剤、例えば M E K 1（別名、M A P 2 K 1）または M E K 2（別名、M A P 2 K 2）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、コビメチニブ（別名、G D C - 0 9 7 3 または X L - 5 1 8）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、トラメチニブ（別名、M E K I N I S T（登録商標））と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、K - R a s の阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、c - M e t の阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、オナルツズマブ（別名、M e t M A b）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、A l k の阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、A F 8 0 2（別名、C H 5 4 2 4 8 0 2 またはアレクチニブ）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ（P I 3 K）の阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、B K M 1 2 0 と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、イデラリシブ（別名、G S - 1 1 0 1 または C A L - 1 0 1）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、ペリホシン（別名、K R X - 0 4 0 1）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、A k t の阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、M K 2 2 0 6 と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、G S K 6 9 0 6 9 3 と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、G D C - 0 9 4 1 と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、m T O R の阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、シロリムス（別名、ラパマイシン）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、テムシロリムス（別名、C C I - 7 7 9 または T o r i s e l（登録商標））と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、エベロリムス（別名、R A D 0 0 1）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、リダフォロリムス（別名、A P - 2 3 5 7 3、M K - 8 6 6 9、またはデフォロリムス）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、O S I - 0 2 7 と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、A Z D 8 0 5 5 と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、I N K 1 2 8 と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、P D - L 1 軸結合アンタゴニストは、二重 P I 3 K / m

10

20

30

40

50

TOR阻害剤と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、XL765と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、GDC-0980と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、BEZ235（別名、NVP-BEZ235）と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、BGT226と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、GSK2126458と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、PF-04691502と併せて投与されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、PF-05212384（別名、PKI-587）と併せて投与されてもよい。

10

【0220】

C. 本発明の方法での使用のためのPD-L1軸結合アンタゴニスト

治療有効量のPD-L1軸結合アンタゴニストを患者に投与することを含む、患者における癌（例えば、非小細胞肺癌）を治療するか、またはその進行を遅らせる方法が本明細書に提供される。癌（例えば、非小細胞肺癌）に罹患している患者が、PD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に応答する可能性が高いかどうかを判定する方法が本明細書に提供される。癌（例えば、非小細胞肺癌）に罹患している患者のPD-L1軸結合アンタゴニストを含む治療に対する応答性を予測する方法が本明細書に提供される。癌（例えば、非小細胞肺癌）に罹患している患者のための療法を選択する方法が本明細書に提供される。前述の方法のいずれも、本明細書に提供されるバイオマーカーの発現レベル、例えば、腫瘍試料中、例えば、腫瘍浸潤免疫細胞中及び/または腫瘍細胞中のPD-L1発現に基づいてもよい。

20

【0221】

例えば、PD-L1軸結合アンタゴニストは、PD-1結合アンタゴニスト、PD-L1結合アンタゴニスト、及びPD-L2結合アンタゴニストを含む。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受託番号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受託番号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受託番号Q9BQ51に示される。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。

30

【0222】

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。具体的な態様において、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。具体的な態様において、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。具体的な態様において、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り得る。

40

【0223】

いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、例えば以下で記載されるような抗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

50

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からなる群から選択される。MDX-1106、別名MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558、またはニボルマブは、WO2006/121168に記載される抗PD-1抗体である。MK-3475、別名ペンブロリズマブまたはランブロリズマブは、WO2009/114335に記載される抗PD-1抗体である。CT-011、別名hBAT、hBAT-1、またはピディリズマブは、WO2009/101611に記載される抗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）に融合された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。AMP-224、別名B7-DCIgは、WO2010/027827及びWO2011/066342に記載されるPD-L2-Fc融合可溶性受容体である。

【0224】

いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、MDX-1106である。「MDX-1106」に対する代替的な名称としては、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。なおさらなる実施形態では、配列番号1から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2から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。なおさらなる実施形態では、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、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIYDGSKRYYADSVKGR
FTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTK
VDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLP
PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK（配列番号1）

と少なくとも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、かつ

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQOKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD
FTLTISLEPEDFAVYYCQQSSNWPRFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEN（配列番号2）

と少なくとも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。

【0225】

いくつかの実施形態では、PD-L1軸結合アンタゴニストは、PD-L2結合アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、PD-L2結合アンタゴニストは、抗PD-L2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、PD-L2結合アンタゴニストは、イムノアドヘンションである。

【0226】

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、例えば、以下に記載されるものである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、PD-L1とPD-1との間及び/またはPD-L1及びB7-1との間の結合を阻害することができる。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、ヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、ヒト抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、YW243.55.S70、MPDL3280A(アテゾリズマブ)、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。抗体YW243.55.S70は、WO2010/077634に記載される抗PD-L1である。MDX-1105、別名BMS-936559は、WO2007/005874に記載される抗PD-L1抗体である。MEDI4736(デュルバルマブ)は、WO2011/066389及びUS2013/034559に記載される抗PD-L1モノクローナル抗体である。本発明の方法の使用に有用な抗PD-L1抗体の例及びその作製方法は、PCT特許出願第WO2010/077634号、同第WO2007/005874号、同第WO2011/066389号、米国特許第8,217,149号及びUS2013/034559に記載されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

【0227】

WO2010/077634A1及びUS8,217,149に記載される抗PD-L1抗体は、本明細書に記載される方法に使用され得る。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、配列番号3の重鎖可変領域配列及び/または配列番号4の軽鎖可変領域配列を含む。なおさらなる実施形態では、重鎖可変領域及び/または軽鎖可変領域配列を含む単離された抗PD-L1抗体が提供され、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSQDSWIHWVRQA
PGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAY
LQMNSLR AEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLLVTVSA(配
列番号3)と少なくとも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、かつ

30

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQK
PKAPKLLIYSASFVPSRFSGSGSGTDFITLTISSLQP
EDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR(配列番号4)と少なく
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。

40

【0228】

一実施形態では、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を含み、

- (a) HVR-H1配列は、GFTFSX₁SWIH (配列番号5)
であり、
- (b) HVR-H2配列は、AWIX₂PYGG SX₃YYA (配列番号6)
DSVKG であり、
- (c) HVR-H3配列は、RHWPGGFDY (配列番号7)
であり、

さらに式中、X₁は、DまたはGであり、X₂は、SまたはLであり、X₃は、TまたはSである。具体的な一態様において、X₁は、Dであり、X₂は、Sであり、X₃は、Tである。別の態様において、ポリペプチドは、以下の式に従うHVR間に並置された可変領域重鎖フレームワーク配列をさらに含む：(FR-H1) - (HVR-H1) - (FR-H2) - (HVR-H2) - (FR-H3) - (HVR-H3) - (FR-H4)。なお別の態様において、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列由来である。さらなる一態様において、フレームワーク配列は、VH下位群IIIコンセンサスフレームワークである。なおさらなる一態様において、フレームワーク配列のうち少なくとも1つは、以下のものである：

FR-H1は、EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS (配列番号8)
CAAS であり、

FR-H2は、WVRQAPGKGLEWV (配列番号9)
であり、

FR-H3は、RFTISADTSKNTAYLQMNSLR (配列番号10)
AEDTAVYYCAR であり、

FR-H4は、WGQGTLVTVSA (配列番号11)
である。

【0229】

なおさらなる一態様において、重鎖ポリペプチドは、HVR-L1、HVR-L2、及びHVR-L3を含む可変領域軽鎖とさらに組み合わせられ、

(a) HVR-L1配列は、RASQX₄X₅X₆TX₇X₈A (配列番号12)
であり、

(b) HVR-L2配列は、SASX₉LX₁₀S (配列番号13)
であり、

(c) HVR-L3配列は、QQX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄PX₁₅ (配列番号14)
T であり、

式中、X₄は、DまたはVであり、X₅は、VまたはIであり、X₆は、SまたはNであり、X₇は、AまたはFであり、X₈は、VまたはLであり、X₉は、FまたはTであり、X₁₀は、YまたはAであり、X₁₁は、Y、G、F、またはSであり、X₁₂は、L、Y、F、またはWであり、X₁₃は、Y、N、A、T、G、F、またはIであり、X₁₄は、H、V、P、T、またはIであり、X₁₅は、A、W、R、P、またはTである。なおさらなる態様において、X₄は、Dであり、X₅は、Vであり、X₆は、Sであり、X₇は、Aであり、X₈は、Vであり、X₉は、Fであり、X₁₀は、Yであり、X₁₁は、Yであり、X₁₂は、Lであり、X₁₃は、Yであり、X₁₄は、Hであり、X₁₅は、Aである。

【0230】

なおさらなる一態様において、軽鎖は、以下の式に従うHVR間に並置された可変領域軽鎖フレームワーク配列をさらに含む：(FR-L1) - (HVR-L1) - (FR-L

10

20

30

40

50

2) - (HVR - L2) - (FR - L3) - (HVR - L3) - (FR - L4)。なお別の態様において、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列由来である。なおさらなる一態様において、フレームワーク配列は、VLカッパIコンセンサスフレームワークである。なおさらなる一態様において、フレームワーク配列のうち少なくとも1つは、以下のものである：

FR-L1は、DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITC (配列番号15) であり、

FR-L2は、WYQQKPGKAPKLLIY (配列番号16) であり、

FR-L3は、GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (配列番号17) であり、

FR-L4は、FGQGTKVEIKR (配列番号18) である。

10

【0231】

別の実施形態では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む単離された抗PD-L1抗体または抗原結合断片が提供され、

(a) 重鎖は、HVR-H1、HVR-H2、及びHVR-H3を含み、さらに、

(i) HVR-H1配列は、GFTFSX₁SWIH (配列番号5) であり、

(ii) HVR-H2配列は、AWIX₂PYGGSX₃YYADSVK (配列番号6) であり、

(iii) HVR-H3配列は、RHWPGGFDY (配列番号7) であり、かつ

20

(b) 軽鎖は、HVR-L1、HVR-L2、及びHVR-L3を含み、さらに、

(i) HVR-L1配列は、RASQX₄X₅X₆TX₇X₈A (配列番号12) であり、

(ii) HVR-L2配列は、SASX₉LX₁₀S (配列番号13) であり、かつ

30

(iii) HVR-L3配列は、QQX₁₁X₁₂X₁₃X₁₄PX₁₅T (配列番号14) であり、

式中、X₁は、DまたはGであり、X₂は、SまたはLであり、X₃は、TまたはSであり、X₄は、DまたはVであり、X₅は、VまたはIであり、X₆は、SまたはNであり、X₇は、AまたはFであり、X₈は、VまたはLであり、X₉は、FまたはTであり、X₁₀は、YまたはAであり、X₁₁は、Y、G、F、またはSであり、X₁₂は、L、Y、F、またはWであり、X₁₃は、Y、N、A、T、G、F、またはIであり、X₁₄は、H、V、P、T、またはIであり、X₁₅は、A、W、R、P、またはTである。具体的な態様において、X₁は、Dであり、X₂は、Sであり、X₃は、Tである。別の態様において、X₄は、Dであり、X₅は、Vであり、X₆は、Sであり、X₇は、Aであり、X₈は、Vであり、X₉は、Fであり、X₁₀は、Yであり、X₁₁は、Yであり、X₁₂は、Lであり、X₁₃は、Yであり、X₁₄は、Hであり、X₁₅は、Aである。なお別の態様において、X₁は、Dであり、X₂は、Sであり、X₃は、Tであり、X₄は、Dであり、X₅は、Vであり、X₆は、Sであり、X₇は、Aであり、X₈は、Vであり、X₉は、Fであり、X₁₀は、Yであり、X₁₁は、Yであり、X₁₂は、Lであ

40

50

り、 X_{13} は、Yであり、 X_{14} は、Hであり、 X_{15} は、Aである。

【0232】

さらなる一態様において、重鎖可変領域は、(FR - H1) - (HVR - H1) - (FR - H2) - (HVR - H2) - (FR - H3) - (HVR - H3) - (FR - H4) のようにHVR間に並置された1つ以上のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(FR - L1) - (HVR - L1) - (FR - L2) - (HVR - L2) - (FR - L3) - (HVR - L3) - (FR - L4) のようにHVR間に並置された1つ以上のフレームワーク配列を含む。なお別の態様において、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列由来である。なおさらなる態様において、重鎖フレームワーク配列は、Kabata下位群I、II、またはIII配列由来である。なおさらなる態様において、重鎖フレームワーク配列は、VH下位群IIIコンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様において、重鎖フレームワーク配列のうち1つ以上は、配列番号8、9、10、及び11として記載される。なおさらなる態様において、軽鎖フレームワーク配列は、KabataカッパI、II、III、またはIV下位群配列由来である。なおさらなる態様において、軽鎖フレームワーク配列は、VLカッパIコンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様において、軽鎖フレームワーク配列のうち1つ以上は、配列番号15、16、17、及び18として記載される。

10

【0233】

なおさらなる具体的な態様において、抗体は、ヒトまたはマウス定常領域をさらに含む。なおさらなる態様において、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG2、IgG3、IgG4からなる群から選択される。なおさらなる具体的な態様において、ヒト定常領域は、IgG1である。なおさらなる態様において、マウス定常領域は、IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3からなる群から選択される。なおさらなる態様において、マウス定常領域は、IgG2Aである。なおさらなる具体的な態様において、抗体は、低減されたまたは最小のエフェクター機能を有する。なおさらなる具体的な態様において、最小のエフェクター機能は、「エフェクターなしのFc変異」またはアグリコシル化に起因する。なおさらなる実施形態では、エフェクターなしのFc変異は、定常領域内のN297AまたはD265A/N297A置換である。

20

【0234】

なお別の実施形態では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗PD-L1抗体が提供され、

30

(a) 重鎖は、それぞれ、GFTFSDSWIH (配列番号19)、AWISPYGGSTYYADSVK (配列番号20)、及びRHWPGGFDY (配列番号21) に対して少なくとも85%の配列同一性を有する、HVR-H1、HVR-H2、及びHVR-H3配列をさらに含むか、または、

(b) 軽鎖は、それぞれ、RASQDVSTAVA (配列番号22)、SASFLYS (配列番号23)、及びQQYLYHPAT (配列番号24) に対して少なくとも85%の配列同一性を有する、HVR-L1、HVR-L2、及びHVR-L3配列をさらに含む。

40

【0235】

具体的な態様において、配列同一性は、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%である。

【0236】

別の態様において、重鎖可変領域は、(FR - H1) - (HVR - H1) - (FR - H2) - (HVR - H2) - (FR - H3) - (HVR - H3) - (FR - H4) のようにHVR間に並置された1つ以上のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(FR - L1) - (HVR - L1) - (FR - L2) - (HVR - L2) - (FR - L3) - (HVR - L3) - (FR - L4) のようにHVR間に並置された1つ以上のフレームワーク配列を含む。なお別の態様において、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレーム

50

ワーク配列由来である。なおさらなる態様において、重鎖フレームワーク配列は、K a b a t下位群 I、I I、または I I I 配列由来である。なおさらなる態様において、重鎖フレームワーク配列は、V H下位群 I I I コンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様において、重鎖フレームワーク配列のうち1つ以上は、配列番号 8、9、10、及び 11として記載される。なおさらなる態様において、軽鎖フレームワーク配列は、K a b a t カッパ I、I I、I I、または I V 下位群配列由来である。なおさらなる態様において、軽鎖フレームワーク配列は、V L カッパ I コンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様において、軽鎖フレームワーク配列のうち1つ以上は、配列番号 15、16、17、及び 18として記載される。

【0237】

なおさらなる具体的な態様において、抗体は、ヒトまたはマウス定常領域をさらに含む。なおさらなる態様において、ヒト定常領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 2、I g G 3、I g G 4 からなる群から選択される。なおさらなる具体的な態様において、ヒト定常領域は、I g G 1 である。なおさらなる態様において、マウス定常領域は、I g G 1、I g G 2 A、I g G 2 B、I g G 3 からなる群から選択される。なおさらなる態様において、マウス定常領域は、I g G 2 A である。なおさらなる具体的な態様において、抗体は、低減されたまたは最小のエフェクター機能を有する。なおさらなる具体的な態様において、最小のエフェクター機能は、「エフェクターなしの F c 変異」またはアグリコシル化に起因する。なおさらなる実施形態では、エフェクターなしの F c 変異は、定常領域内の N 297 A または D 265 A / N 297 A 置換である。

【0238】

別のさらなる実施形態では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む単離された抗 P D - L 1 抗体が提供され、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S D S W I H W V R Q A
P G K G L E W V A W I S P Y G G S T Y Y A D S V K G R F T I S A D T S K N T A Y
L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A R R H W P G G F D Y W G Q G T L V T V S S (配
列番号 25) に対して少なくとも 85% の配列同一性を有し、かつ/または

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q D V S T A V A W Y Q Q K P
G K A P K L L I Y S A S F L Y S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
E D F A T Y Y C Q Q Y L Y H P A T F G Q G T K V E I K R (配列番号 4) に対して少
なくとも 85% の配列同一性を有する。

【0239】

具体的な態様において、配列同一性は、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または 100% である。別の態様において、重鎖可変領域は、(F R - H 1) - (H V R - H 1) - (F R - H 2) - (H V R - H 2) - (F R - H 3) - (H V R - H 3) - (F R - H 4) のように H V R 間に並置された 1 つ以上のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(F R - L 1) - (H V R - L 1) - (F R - L 2) - (H V R - L 2) - (F R - L 3) - (H V R - L 3) - (F R - L 4) のように H V R 間に並置された 1 つ以上のフレームワーク配列を含む。なお別の態様において、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列由来である。さらなる態様において、重鎖フレームワーク配列は、K a b a t 下位群 I、I I、または I I I 配列由来である。なおさらなる態様において、重鎖フレームワーク配列は、V H 下位群 I I I コンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様において、重鎖フレームワーク配列のうち1つ以上は、配列番号 8、9、10、及び W G Q G T L V T V S S (配列番号 27) として記載される。

【0240】

なおさらなる態様において、軽鎖フレームワーク配列は、K a b a t カッパ I、I I、I I、または I V 下位群配列由来である。なおさらなる態様において、軽鎖フレームワー

10

20

30

40

50

ク配列は、V L カップ I コンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様において、軽鎖フレームワーク配列のうちの一つ以上は、配列番号 15、16、17、及び 18 として記載される。

【0241】

なおさらなる具体的な態様において、抗体は、ヒトまたはマウス定常領域をさらに含む。なおさらなる態様において、ヒト定常領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 2、I g G 3、I g G 4 からなる群から選択される。なおさらなる具体的な態様において、ヒト定常領域は、I g G 1 である。なおさらなる態様において、マウス定常領域は、I g G 1、I g G 2 A、I g G 2 B、I g G 3 からなる群から選択される。なおさらなる態様において、マウス定常領域は、I g G 2 A である。なおさらなる具体的な態様において、抗体は、低減されたまたは最小のエフェクター機能を有する。なおさらなる具体的な態様において、最小のエフェクター機能は、原核細胞内での産生に起因する。なおさらなる具体的な態様において、最小のエフェクター機能は、「エフェクターなしの F c 変異」またはアグリコシル化に起因する。なおさらなる実施形態では、エフェクターなしの F c 変異は、定常領域内の N 2 9 7 A または D 2 6 5 A / N 2 9 7 A 置換である。

10

【0242】

さらなる一態様において、重鎖可変領域は、(F R - H 1) - (H V R - H 1) - (F R - H 2) - (H V R - H 2) - (F R - H 3) - (H V R - H 3) - (F R - H 4) のように H V R 間に並置された一つ以上のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(F R - L 1) - (H V R - L 1) - (F R - L 2) - (H V R - L 2) - (F R - L 3) - (H V R - L 3) - (F R - L 4) のように H V R 間に並置された一つ以上のフレームワーク配列を含む。なお別の態様において、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列由来である。なおさらなる態様において、重鎖フレームワーク配列は、K a b a t 下位群 I、II、または III 配列由来である。なおさらなる態様において、重鎖フレームワーク配列は、V H 下位群 III コンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様において、重鎖フレームワーク配列のうちの一つ以上は、以下のものである：

20

FR-H EVQLVESGGGLVQP GGS LRLSCA (配列番号 29)

1 ASGFTFS

FR-H WVRQAPGKGLEWVA (配列番号 30)

2

FR-H RFTISADTSKNTAYLQMNSLR AE (配列番号 10)

3 DTAVYYCAR

FR-H WGQGT LVT VSS (配列番号 27)。

4

30

【0243】

なおさらなる態様において、軽鎖フレームワーク配列は、K a b a t カップ I、II、III、または IV 下位群配列由来である。なおさらなる態様において、軽鎖フレームワーク配列は、V L カップ I コンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様において、軽鎖フレームワーク配列のうちの一つ以上は、以下のものである：

40

F R - D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I (配列番号15)

L 1 T C

F R - W Y Q Q K P G K A P K L L I Y (配列番号16)

L 2

F R - G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S (配列番号17)

L 3 L Q P E D F A T Y Y C

F R - F G Q G T K V E I K (配列番号28)。

L 4

10

【0244】

なおさらなる具体的な態様において、抗体は、ヒトまたはマウス定常領域をさらに含む。なおさらなる態様において、ヒト定常領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 2、I g G 3、I g G 4 からなる群から選択される。なおさらなる具体的な態様において、ヒト定常領域は、I g G 1 である。なおさらなる態様において、マウス定常領域は、I g G 1、I g G 2 A、I g G 2 B、I g G 3 からなる群から選択される。なおさらなる態様において、マウス定常領域は、I g G 2 A である。なおさらなる具体的な態様において、抗体は、低減されたまたは最小のエフェクター機能を有する。なおさらなる具体的な態様において、最小のエフェクター機能は、「エフェクターなしのFc変異」またはアグリコシル化に起因する。なおさらなる実施形態では、エフェクターなしのFc変異は、定常領域内のN 297AまたはD265A/N297A置換である。

20

【0245】

なお別の実施形態では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む抗PD-L1抗体が提供され、

(c) 重鎖は、それぞれ、G F T F S D S W I H (配列番号19)、A W I S P Y G G S T Y Y A D S V K G (配列番号20)、及びR H W P G G F D Y (配列番号21)に対して少なくとも85%の配列同一性を有する、H V R - H 1、H V R - H 2、及びH V R - H 3配列をさらに含み、かつ/または、

(d) 軽鎖は、それぞれ、R A S Q D V S T A V A (配列番号22)、S A S F L Y S (配列番号23)、及びQ Q Y L Y H P A T (配列番号24)に対して少なくとも85%の配列同一性を有する、H V R - L 1、H V R - L 2、及びH V R - L 3配列をさらに含む。

30

【0246】

具体的な態様において、配列同一性は、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%である。

【0247】

別の態様において、重鎖可変領域は、(F R - H 1) - (H V R - H 1) - (F R - H 2) - (H V R - H 2) - (F R - H 3) - (H V R - H 3) - (F R - H 4)のようにH V R間に並置された1つ以上のフレームワーク配列を含み、軽鎖可変領域は、(F R - L 1) - (H V R - L 1) - (F R - L 2) - (H V R - L 2) - (F R - L 3) - (H V R - L 3) - (F R - L 4)のようにH V R間に並置された1つ以上のフレームワーク配列を含む。なお別の態様において、フレームワーク配列は、ヒトコンセンサスフレームワーク配列由来である。なおさらなる態様において、重鎖フレームワーク配列は、K a b a t下位群I、II、またはIII配列由来である。なおさらなる態様において、重鎖フレームワーク配列は、V H下位群IIIコンセンサスフレームワークである。なおさらなる態様において、重鎖フレームワーク配列のうち1つ以上は、配列番号8、9、10、及びW G Q G T L V T V S S A S T K (配列番号31)として記載される。

40

【0248】

なおさらなる態様において、軽鎖フレームワーク配列は、K a b a tカッパI、II、

50

II、またはIV下位群配列由来である。なおさらなる態様において、軽鎖フレームワーク配列は、VLカッパIコンセンサフレームワークである。なおさらなる態様において、軽鎖フレームワーク配列のうちの一つ以上は、配列番号15、16、17、及び18として記載される。なおさらなる具体的な態様において、抗体は、ヒトまたはマウス定常領域をさらに含む。なおさらなる態様において、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG2、IgG3、IgG4からなる群から選択される。なおさらなる具体的な態様において、ヒト定常領域は、IgG1である。なおさらなる態様において、マウス定常領域は、IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3からなる群から選択される。なおさらなる態様において、マウス定常領域は、IgG2Aである。なおさらなる具体的な態様において、抗体は、低減されたまたは最小のエフェクター機能を有する。なおさらなる具体的な態様において、最小のエフェクター機能は、「エフェクターなしのFc変異」またはアグリコシル化に起因する。なおさらなる実施形態では、エフェクターなしのFc変異は、定常領域内のN297AまたはD265A/N297A置換である。

【0249】

なおさらなる実施形態では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む単離された抗PD-L1抗体が提供され、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQA
PGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAY
LQMNSLR AEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLLVTVSSAS
TK (配列番号26) に対して少なくとも85%の配列同一性を有するか、または

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDVSTAVAWYQQK
PKAPKLLIYSASFLLYSGVPSRFSGSGSGSDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (配列番号4) に対して少なくとも85%の配列同一性を有する。

【0250】

いくつかの実施形態では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む単離された抗PD-L1抗体が提供され、軽鎖可変領域配列は、配列番号4のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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。いくつかの実施形態では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む単離された抗PD-L1抗体が提供され、重鎖可変領域配列は、配列番号26のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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。いくつかの実施形態では、重鎖及び軽鎖可変領域配列を含む単離された抗PD-L1抗体が提供され、軽鎖可変領域配列は、配列番号4のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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、重鎖可変領域配列は、配列番号26のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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。いくつかの実施形態では、重鎖及び/または軽鎖のN末端の1、2、3、4、または5個のアミノ酸残基は、欠失、置換、または修飾され得る

10

20

30

40

50

。

【0251】

なおさらなる実施形態では、重鎖及び軽鎖配列を含む単離された抗PD-L1抗体が提供され、

(a) 重鎖配列は、重鎖配列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQA
 PGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAY
 LQMNSLR AEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGT LVTVSSAS
 TKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYI
 CNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTCPCPAPELLGGPS
 VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
 DGVVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTKISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMT
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVL D
 SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQK
 SLSLSPG (配列番号32) に対して少なくとも85%の配列同一性を有し、かつ/
 または

10

(b) 軽鎖配列は、軽鎖配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQK P
 GKAPKLLIYSASF LYS GVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
 EDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPP
 SDEQLKSGTASVVC LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
 ESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
 LSSPVTKSFNRGEC (配列番号33) に対して少なくとも85%の配列同一性を有する。

20

【0252】

いくつかの実施形態では、重鎖及び軽鎖配列を含む単離された抗PD-L1抗体が提供され、軽鎖配列は、配列番号33のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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%、または少なくとも99%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、重鎖及び軽鎖配列を含む単離された抗PD-L1抗体が提供され、重鎖配列は、配列番号32のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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%、または少なくとも99%の配列同一性を有する。いくつかの実施形態では、重鎖及び軽鎖配列を含む単離された抗PD-L1抗体が提供され、軽鎖配列は、配列番号33のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、
 少なくとも88%、少なくとも89%、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%、または少なくとも99%の配列同一性を有し、重鎖配列は、配列番号32のアミノ酸配列に対して少なくとも85%、少なくとも86%、
 少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、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%、または少なくとも99%の配列同一性を有する。

30

40

【0253】

いくつかの実施形態では、単離された抗PD-L1抗体は、アグリコシル化される。抗

50

体のグリコシル化は、典型的には、N結合またはO結合のいずれかである。N結合とは、アスパラギン残基の側鎖への炭水化物部分の結合を指す。トリペプチド配列であるアスパラギン-X-セリン及びアスパラギン-X-スレオニン(式中、Xは、プロリン以外の任意のアミノ酸である)は、炭水化物部分のアスパラギン側鎖への酵素結合の認識配列である。したがって、ポリペプチド内でのこれらのトリペプチド配列のいずれかの存在により、潜在的なグリコシル化部位が作製される。O結合グリコシル化とは、糖類であるN-アセイルガラクトサミン(acylgalactosamine)、ガラクトース、またはキシロースのうちの1つのヒドロキシアミノ酸、最も一般的にはセリンまたはスレオニンへの結合を指すが、5-ヒドロキシプロリンまたは5-ヒドロキシリジンも使用され得る。抗体からのグリコシル化部位の除去は、上記のトリペプチド配列(N結合グリコシル化部位について)のうちの1つが除去されるようにアミノ酸配列を改変することによって好都合に達成される。この改変は、グリコシル化部位内のアスパラギン、セリン、またはスレオニン残基の置換別のアミノ酸残基(例えば、グリシン、アラニン、または保存的置換)によって行われ得る。

10

【0254】

本明細書の実施形態のいずれにおいても、単離された抗PD-L1抗体は、ヒトPD-L1、例えば、UniProtKB/Swiss-Prot受託番号Q9NZQ7.1に示されるようなヒトPD-L1、またはその変異型に結合することができる。

【0255】

なおさらなる実施形態では、本明細書に記載の抗体のうちのいずれかをコードする単離核酸が提供される。いくつかの実施形態では、核酸は、前述の抗PD-L1抗体のいずれかをコードする核酸の発現に好適なベクターをさらに含む。なおさらなる具体的な態様において、ベクターは、核酸の発現に好適な宿主細胞内にある。なおさらなる具体的な態様において、宿主細胞は、真核細胞または原核細胞である。なおさらなる具体的な態様において、真核細胞は、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞などの哺乳動物細胞である。

20

【0256】

抗体またはその結合断片は、かかる抗体または断片を生成するのに好適な条件下で、当該技術分野で既知の方法を使用して、例えば、発現に好適な形態にある前述の抗PD-L1抗体または抗原結合断片のいずれかをコードする核酸を含有する宿主細胞を培養することと、抗体または断片を回収することを含むプロセスによって作製することができる。

30

【0257】

上記で列挙される実施形態のいずれかにおける使用のためのかかる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1~7項に記載される特徴のうちのいずれかを、単独でまたは組み合わせて有し得ることが明白に企図される。

【0258】

1. 抗体親和性

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、 $1\mu\text{M}$ 以下、 100nM 以下、 10nM 以下、 1nM 以下、 0.1nM 以下、 0.01nM 以下、または 0.001nM 以下(例えば、 10^{-8}M 以下、例えば、 $10^{-8}\text{M} \sim 10^{-13}\text{M}$ 、例えば、 $10^{-9}\text{M} \sim 10^{-13}\text{M}$)の解離定数(Kd)を有する。

40

【0259】

一実施形態では、Kdは、放射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、Fabバージョンの目的の抗体及びその抗原を用いて実施される。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を最低濃度の(^{125}I)標識抗原と平衡させ、次いで、抗Fab抗体をコーティングしたプレートで結合した抗体を捕捉することによって測定される(例えば、C

50

hen et al., J. Mol. Biol. 293: 865 - 881 (1999) を参照されたい)。アッセイの条件を確立するために、MICRO TITER (登録商標) マルチウェルプレート (Thermo Scientific) を、50 mM の炭酸ナトリウム (pH 9.6) 中の $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ の捕捉用抗 Fab 抗体 (Cappel Labs) で一晚コーティングし、その後、PBS 中の 2% (w/v) ウシ血清アルブミンで 2 ~ 5 時間にわたって室温 (約 23) で遮断する。非吸着プレート (Nunc # 269620) 中で、100 pM または 26 pM の [^{125}I] 抗原を、目的の Fab の段階希釈 (Presta et al., Cancer Res. 57: 4593 - 4599 (1997) における抗 VEGF 抗体、Fab - 12 の評価と一致する) と混合する。次いで、目的の Fab を一晚インキュベートするが、平衡が達成されたことを確実にするために、このインキュベーションをより長い時間 (例えば、約 65 時間) にわたって継続してもよい。その後、室温でのインキュベーション (例えば、1 時間にわたる) のために混合物を捕捉プレートに移す。次いで、溶液を除去し、PBS 中 0.1% ポリソルベート 20 (TWEEN - 20 (登録商標)) を用いてプレートを 8 回洗浄する。プレートが乾燥したら、 $150 \mu\text{L}$ / ウェルのシンチラント (scintillant) (MICROSCINT - 20 (商標)、Packard) を添加し、TOPCOUNT (商標) ガンマ計数器 (Packard) 上でプレートを 10 分間、計数する。最大結合の 20% 以下をもたらす各 Fab の濃度を競合結合アッセイでの使用に選択する。

10

【0260】

別の実施形態によると、 K_d 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) を使用したアッセイは、約 10 の応答単位 (RU) で固定化抗原 CM5 チップを用いて 25 で実施される。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ーチップ (CM5、BIACORE, Inc.) は、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) - カルボジイミドヒドロクロリド (EDC) 及び N - ヒドロキシスクシンイミド (NHS) を用いて活性化される。10 mM の酢酸ナトリウム (pH 4.8) を用いて抗原を $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ (約 $0.2 \mu\text{M}$) になるまで希釈した後に、 $5 \mu\text{L}/\text{分}$ の流量で注入して、およそ 10 応答単位 (RU) のカップリングしたタンパク質を得る。抗原の注入に続いて、1 M のエタノールアミンを注入して、未反応基を遮断する。反応速度測定のために、Fab の 2 倍段階希釈液 ($0.78 \text{ nM} \sim 500 \text{ nM}$) を、25 の 0.05% ポリソルベート 20 (TWEEN - 20 (商標)) 界面活性剤 (PBST) を含む PBS 中におよそ $25 \mu\text{L}/\text{分}$ の流量で注入する。会合速度 (k_{on}) 及び解離速度 (k_{off}) は、単純な 1 対 1 のラングミュア結合モデル (BIACORE (登録商標) Evaluation Software バージョン 3.2) を使用して、会合センサグラムと解離センサグラムとを同時に当てはめることによって計算される。平衡解離定数 (K_d) 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。上記の表面プラズモン共鳴アッセイによるオンレートが $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ を超える場合、オンレートは、ストップフローを備える分光光度計 (Aviv Instruments) または攪拌キュベットを備える 8000 シリーズ SLM - AMINCO (商標) 分光光度計 (Thermo Spectronic) などの分光器で測定される増加する抗原濃度の存在下で、PBS (pH 7.2) 中の 20 nM 抗抗原抗体 (Fab 形態) の 25 での蛍光発光強度 (励起 = 295 nm、発光 = 340 nm、16 nm 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判定することができる。

20

30

40

【0261】

2. 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

50

れるが、これらに限定されない。特定の抗体断片の概説については、Hudson et al. Nat. Med. 9: 129 - 134 (2003) を参照されたい。scFv断片の概説については、例えば、Pluckthun, 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。WO93/16185、ならびに米国特許第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、増加したインビボ半減期を有する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。

10

【0262】

ダイアポディは、二価または二重特異性であり得る2つの抗原結合部位を有する抗体断片である。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。トリアポディ及びテトラポディもまた、Hudson et al. Nat. Med. 9: 129 - 134 (2003) に記載されている。

【0263】

単ドメイン抗体は、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断片である。特定の実施形態では、単ドメイン抗体は、ヒト単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)。

20

【0264】

抗体断片は、本明細書に記載されるような無傷抗体のタンパク質分解、ならびに組換え宿主細胞(例えば、E. coliまたはファージ)による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することができる。

【0265】

3. キメラ抗体及びヒト化抗体

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、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Morrisson et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851 - 6855 (1984) に記載されている。一例において、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。さらなる例において、キメラ抗体は、その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「クラススイッチした」抗体である。キメラ抗体は、その抗原結合断片を含む。

30

【0266】

特定の実施形態では、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、ヒト化してヒトに対する免疫原性を低減する一方で、親非ヒト抗体の特異性及び親和性を保持する。一般に、ヒト化抗体は、1つ以上の可変ドメインを含み、そのHVR、例えば、CDR(またはその一部)は、非ヒト抗体に由来し、FR(またはその一部)は、ヒト抗体配列に由来する。ヒト化抗体は、任意に、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。

40

【0267】

ヒト化抗体及びそれらの作製方法は、例えば、Almagro and Franssion, Front. Biosci. 13: 1619 - 1633 (2008) に概説され、例えば、Riechmann et al., Nature 332: 323 - 329 (

50

1988)、Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)、米国特許第5,821,337号、同第7,527,791号、同第6,982,321号、及び同第7,087,409号、Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) (特異性決定領域 (SDR) グラフトについて記載)、Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (「表面再構成」について記載)、Dall'Aquila et al., Methods 36:43-60 (2005) (「FRシャッフリング」について記載)、ならびにOsbourne et al., Methods 36:61-68 (2005) 及びKlimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (FRシャッフリングへの「誘導選択」アプローチについて記載) にさらに記載されている。

10

【0268】

ヒト化に使用され得るヒトフレームワーク領域には、「ベストフィット」法を使用して選択されるフレームワーク領域 (例えば、Sims et al., J. Immunol. 151:2296 (1993) を参照されたい)、軽鎖または重鎖可変領域の特定の下部群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) フレームワーク領域またはヒト生殖系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から得られ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) が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0269】

4. ヒト抗体

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、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当該技術分野で既知の様々な技法を使用して産生され得る。ヒト抗体は、概して、van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74 (2001) 及びLonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008) に記載されている。

30

【0270】

ヒト抗体は、抗原投与に応答してヒト可変領域を有する無傷ヒト抗体または無傷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することができる。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、もしくはその動物の染色体にランダムに組み込まれ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。例えば、米国特許第6,075,181号及び同第6,150,584号 (XENOMOUSE (商標) 技術を記載する)、米国特許第5,770,429号 (HUMAB (登録商標) 技術を記載する)、米国特許第7,041,870号 (K-M MOUSE (登録商標) 技術を記載する)、ならびに米国特許出願公開第US2007/0061900号 (VELOCI MOUSE (登録商標) 技術を記載する) も参照されたい。かかる動物によって生成される無傷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ってさらに修飾され得る。

40

【0271】

50

ヒト抗体は、ハイブリドーマに基づく方法によって作製することもできる。ヒトモノクローナル抗体の産生のためのヒト骨髓腫及びマウス-ヒトヘテロ骨髓腫細胞株について記載されてきた。(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)、及び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によって生成されたヒト抗体については、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抗体の産生について記載)及びNi, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268(2006)(ヒト-ヒトハイブリドーマについて記載)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)については、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。

【0272】

ヒト抗体は、ヒト由来の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生成することもできる。その後、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せられ得る。抗体ライブラリからヒト抗体を選択するための技法が以下に記載される。

【0273】

5. ライブラリ由来抗体

本発明の抗体(例えば、抗PD-L1抗体及び抗PD-1抗体)は、所望の活性(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ついてかかるライブラリをスクリーニングするための多様な方法が当該技術分野で既知である。かかる方法は、例えば、Hoogenboom *et al.* in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37(O'Brien *et al.*, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)に概説され、例えば、McCafferty *et al.*, *Nature* 348:552-554、Clackson *et al.*, *Nature* 352:624-628(1991)、Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222:581-597(1992)、Marks and 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。

【0274】

ある特定のファージディスプレイ法では、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)によって別個にクローニングされ、ファージライブラリ内でランダムに組換えられ、その後、これは、Winter *et al.*, *Ann. Rev. Immunol.*, 12:433-455(1994)に記載されるように、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、免疫原に高親和性抗体を提供する。あるいは、Griffiths et al., EMBO J. 12:725-734 (1993)に記載されるように、ナイーブレパートリーを(例えば、ヒトから)クローニングして、免疫付与を伴うことなく、広範な非自己抗原及び自己抗原に対する単一源の抗体を提供することができる。最後に、Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381-388 (1992)に記載されるように、幹細胞由来の再編成されていないV遺伝子断片をクローニングし、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することもできる。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、ならびに米国特許出願公開第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。

10

【0275】

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、本明細書においてヒト抗体またはヒト抗体断片と見なされる。

20

【0276】

6. 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つの異なる部位への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、本明細書に提供される抗体は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体である。特定の実施形態では、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。特定の実施形態では、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。二重特異性抗体を使用して、PD-L1を発現する細胞に細胞毒性剤を局所化することもできる。二重特異性抗体は、全長抗体または抗体断片として調製することができる。

30

【0277】

多重特異性抗体を作製するための技法としては、異なる特異性を有する2つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖対の組換え共発現(Milstein and Cuello, Nature 305:537 (1983))、WO93/08829、及びTraunecker et al., EMBO J. 10:3655 (1991)を参照されたい)、及び「ノブインホール」操作(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、静電ステアリング効果を操作して抗体Fcヘテロ二量体分子を作製すること(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)を参照されたい)、ロイシンジッパーを使用して二重特異性抗体を産生すること(例えば、Kostelny et al., J. Immunol. 148(5):1547-1553 (1992)を参照されたい)、「ダイアボディ」技術を使用して二重特異性抗体断片を作製すること(例えば、Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993)を参照されたい)、ならびに一本鎖Fv (sFv)二量体を使用すること(例えば、Gruber et al., J. Immunol. 152:5368 (1994)を参照されたい)、ならびに三重特異性抗体を調製すること(例えば、Tutt et al., J. Immunol. 147:60 (1991)に記載されるように)によって作製され得る。

40

50

【0278】

「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）。

【0279】

本明細書の抗体または断片には、PD-L1ならびに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」すなわち「DAF」も含まれる。

【0280】

7. 抗体変異型

特定の実施形態では、本発明の抗体（例えば、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に適切な修飾を導入することによって、またはペプチド合成によって調製され得る。かかる修飾には、例えば、抗体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/またはその置換が含まれる。欠失、挿入、及び置換を任意に組み合わせて最終構築物を得ることができるが、但し、その最終構築物が、所望の特性、例えば、抗原結合性を保有することを条件とする。

10

【0281】

I. 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。置換型変異誘発の目的の部位には、HVR及びFRが含まれる。保存的置換は、表1の「保存的置換」という見出しの下に示される。より実質的な変化は、表1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。

20

表1. 例示的、かつ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
A l a (A)	V a l、L e u、I l e	V a l
A r g (R)	L y s、G l n、A s n	L y s
A s n (N)	G l n、H i s、A s p、L y s、A r g	G l n
A s p (D)	G l u、A s n	G l u
C y s (C)	S e r、A l a	S e r
G l n (Q)	A s n、G l u	A s n
G l u (E)	A s p、G l n	A s p
G l y (G)	A l a	A l a
H i s (H)	A s n、G l n、L y s、A r g	A r g
I l e (I)	L e u、V a l、M e t、A l a、P h e、 ノルロイシン	L e u
L e u (L)	ノルロイシン、I l e、V a l、M e t、 A l a、P h e	I l e
L y s (K)	A r g、G l n、A s n	A r g
M e t (M)	L e u、P h e、I l e	L e u
P h e (F)	T r p、L e u、V a l、I l e、A l a、 T y r	T y r
P r o (P)	A l a	A l a
S e r (S)	T h r	T h r
T h r (T)	V a l、S e r	S e r
T r p (W)	T y r、P h e	T y r
T y r (Y)	T r p、P h e、T h r、S e r	P h e
V a l (V)	I l e、L e u、M e t、P h e、A l a、 ノルロイシン	L e u

10

20

30

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、M e t、A l a、V a l、L e u、I l e、
- (2) 中性親水性：C y s、S e r、T h r、A s n、G l n、
- (3) 酸性：A s p、G l u、
- (4) 塩基性：H i s、L y s、A r g、
- (5) 鎖配向に影響を及ぼす残基：G l y、P r o、
- (6) 芳香族：T r p、T y r、P h e。

【0282】

非保存的置換は、これらのクラスのうちの1つのあるメンバーと別のクラスとの交換を伴うことになる。

【0283】

置換変異型の1つの種類は、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、かつ/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。例示的な置換変異型は、親和性成熟抗体であり、これは、例えば本明細書に記載されるようなファージディスプレイに基づく親和性成熟技法を使用して好都合に生成され得る。簡潔には、1つ以上のH

40

50

V R 残基が変異し、変異型抗体がファージ上にディスプレイされ、特定の生体活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングされる。

【0284】

改変（例えば、置換）は、例えば、抗体親和性を改善するために、H V R 内に行われてもよい。かかる改変は、H V R 「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経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において行われてもよく、結果として生じる変異型 V H または V L は、結合親和性について試験される。二次ライブラリの構築及びそこから再選択による親和性成熟は、例えば、Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178: 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、エラープロード PCR、鎖シャッフリング、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、二次ライブラリが作製される。次いで、この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識別する。多様性を導入する別の方法は、いくつかの H V R 残基（例えば、一度に 4 ~ 6 個の残基）がランダム化される H V R 指向性アプローチを伴う。抗原結合に關与する H V R 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、特異的に識別され得る。とりわけ C D R - H 3 及び C D R - L 3 が標的とされることが多い。

10

20

【0285】

特定の実施形態では、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 H V R 内で生じ得る。例えば、結合親和性を実質的に低減させない保存的改変（例えば、本明細書に提供される保存的置換）が、H V R 内で行われてもよい。かかる改変は、例えば、H V R 内の抗原接触残基の外側であってもよい。上述の変異型 V H 及び V L 配列の特定の実施形態では、各 H V R は、改変されていないか、または 1 つ、2 つ、または 3 つ以下のアミノ酸置換を有するかのいずれかである。

【0286】

変異誘発の標的とされ得る抗体の残基または領域の識別のための有用な方法は、「アラニンスキャニング変異誘発」と称され、Cunningham and Wells (1989) Science, 244: 1081-1085 に記載されている。この方法において、残基または標的残基（例えば、Arg、Asp、His、Lys、及び Glu などの荷電残基）の群が識別され、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）によって置き換えられて、抗体の抗原との相互作用が影響されたかどうかを判定する。さらなる置換が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、抗体と抗原との間の接触点を識別するための抗原-抗体複合体の結晶構造。かかる接触残基及び隣接する残基が置換の候補として標的とされ得るか、または排除され得る。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判定することができる。

30

40

【0287】

アミノ酸配列挿入としては、1個の残基から 100 個以上の残基を含有するポリペプチドの範囲の長さを有するアミノ末端及び/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挙げられる。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挙げられる。抗体分子の他の挿入型変異型には、酵素（例えば、A D E P T のため）または抗体の血清半減期を増加させるポリペプチドへの抗体の N 末端または C 末端の融合が含まれる。

【0288】

I I . グリコシル化変異型

50

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ることができる。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作り出す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することができる。

【0289】

抗体がFc領域を含む場合、それに結合する炭水化物を改変してもよい。哺乳動物細胞によって産生される天然抗体は、典型的には、一般にN結合によってFc領域のCH2ドメインのAsn297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」中の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、特定の特性が改善された抗体変異型を作製するために、本発明の抗体中オリゴ糖の修飾が行われ得る。

10

【0290】

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、かかる抗体におけるフコースの量は、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質量分析によって測定される、Asn297に結合した全ての糖構造(例えば、複合体、ハイブリッド、及び高マンノース構造)の合計に対する、Asn297での糖鎖内のフコースの平均量を計算することによって判定される。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が、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、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出版物の例としては、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)、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できる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)、米国特許出願第US2003/0157108A1号、及びWO2004/056312A1、Adams et al.、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WO2003/085107を参照されたい)が挙げられる。

20

30

40

【0291】

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及び/または改善されたADCC機能を有し得る。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、

50

及びUS 2005/0123546に記載されている。Fc領域に結合したオリゴ糖内に少なくとも1つのガラクトース残基を有する抗体変異型もまた提供される。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、WO 1997/30087、WO 1998/58964、及びWO 1999/22764に記載されている。

【0292】

III. 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領域内に導入され得、それによりFc領域変異型を生成され得る。Fc領域変異型は、1つ以上のアミノ酸位にアミノ酸修飾（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。

10

【0293】

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保有し、それにより抗体のインビボでの半減期が重要であるが、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毒性アッセイを行って、CDC及び/またはADCC活性の低減/枯渇を確認することができる。例えば、Fc受容体（FcR）結合アッセイを行って、抗体がFcR結合を欠く（ゆえに、ADCC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認することができる。ADCCを媒介するための初代細胞であるNK細胞がFcRIIIのみを発現する一方で、単球は、FcRI、FcRII、及びFcRIIIを発現する。造血細胞でのFcR発現は、Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9: 457-492 (1991)の464頁の表3中に要約されている。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)を参照されたい）、及びHellstrom, I. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82: 1499-1502 (1985)、5,821,337 (Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166: 1351-1361 (1987))に記載されている。あるいは、非放射性アッセイ方法を用いてもよい（例えば、フローサイトメトリーのためのACTI（商標）非放射性細胞毒性アッセイ（Cell Technology, Inc. Mountain View, CA、及びCYTO TOX 96（登録商標）非放射性細胞毒性アッセイ（Promega, Madison, WI）を参照されたい。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、目的の分子のADCC活性を、インビボで、例えば、Clynes et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 652-656 (1998)に開示されるような動物モデルにおいて評価することができる。C1q結合アッセイを実施して、抗体がC1qに結合することができず、それによりCDC活性を欠くことを確認することもできる。例えば、WO 2006/029879及びWO 2005/100402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 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/半減期の判定は、当該技術分野で既知の方法を使用して行うこともできる（例えば、Petkova et al. *Int'l. Immunol.* 18 (12): 1759-1769 (2006)を参照されたい）。

20

30

40

【0294】

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、26

50

9、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号及び同第8,219,149号）。かかるFc変異体としては、アミノ酸265、269、270、297、及び327位のうちの2つ以上での置換を有するFc変異体、例えば、残基265及び297のアラニンへの置換を有するいわゆる「DANA」Fc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）。

【0295】

FcRへの結合が改善または低減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。）

10

【0296】

特定の実施形態では、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。

【0297】

いくつかの実施形態では、改変はFc領域内で行われ、これは、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、改変された（すなわち、改善または低減のいずれか）C1q結合及び/または補体依存性細胞毒性（CDC）をもたらす。

20

【0298】

半減期の延長及び母体IgGの胎児への移送に關与する新生児Fc受容体（FcRn）への結合の改善を有する抗体（Guyer et al., J. Immunol. 117:587(1976)、及びKim et al., J. Immunol. 24:249(1994)）については、US2005/0014934A1（Hinton et al.）に記載されている。それらの抗体は、Fc領域のFcRnへの結合を改善する1つ以上の置換をそこに有するFc領域を含む。かかるFc変異型は、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を含む（米国特許第7,371,826号）。

30

【0299】

Fc領域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。

【0300】

IV. システイン操作された抗体変異型

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。特定の実施形態では、置換された残基は、抗体の利用しやすい部位で生じる。これらの残基をシステインで置換することによって、反応性のチオール基がそれにより抗体の利用しやすい部位に位置付けられ、それを使用し、抗体を他の部分、例えば薬物部分またはリンカー-薬物部分にコンジュゲートして、本明細書にさらに記載される免疫コンジュゲート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任意の1つ以上を、システインで置換することができる：軽鎖のV205（Kabab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号に記載されるように生成され得る。

40

【0301】

50

V. 抗体誘導体

特定の実施形態では、本明細書に提供される抗体は、当該技術分野で既知であり、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には、水溶性ポリマーが含まれるが、これに限定されない。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、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、プロプロピレングリコールホモポリマー、プロ

10

リプロピレンオキシド/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、ならびにこれらの混合物が含まれるが、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、任意の分子量のものであり得、分岐状または非分岐状であり得る。抗体に結合したポリマーの数は異なり得、1つ以上のポリマーが結合している場合、それらは同じかまたは異なる分子であり得る。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、抗体の誘導体が規定の条件下で療法に使用されるかどうかなどを含むがこれらに限定されない、検討事項に基づいて判定され得る。

【0302】

別の実施形態では、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コンジュゲートが提供される。一実施形態では、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、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位の細胞を死滅させる温度まで非タンパク質性部分を加熱する波長を含むがこれらに限定されない、任意の波長のものであり得る。

【0303】

VI. 免疫コンジュゲート

本発明は、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)、または放射

30

性同位体などの1つ以上の細胞毒性剤とコンジュゲートされた、本明細書の抗体 (例えば、抗PD-L1抗体または抗PD-1抗体)を含む免疫コンジュゲートも提供する。

【0304】

一実施形態では、免疫コンジュゲートは、抗体が、マイタンシノイド (米国特許第5,208,020号、同第5,416,064号、及び欧州特許第EP0425235 B1号を参照されたい)、モノメチルオーリスタチン薬物部分DE及びDF (MMAE及びMMAF)などのオーリスタチン (米国特許第5,635,483号、及び同第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

40

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)、ならびに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シソルピ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)、Dubowchik et al., Bioorg. & M

50

ed. 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、ドセタキセル、パクリタキセル、ラロタキセル、テセタキセル、及びオルタタキセルなどのタキサン、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つ以上の薬物とコンジュゲートされている抗体薬物コンジュゲート(ADC)である。

【0305】

別の実施形態では、免疫コンジュゲートは、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コンジュゲートされた、本明細書に記載される抗体を含む。

10

【0306】

別の実施形態では、免疫コンジュゲートは、放射性原子にコンジュゲートされ、放射性コンジュゲートを形成する、本明細書に記載される抗体を含む。多様な放射性同位体が、放射性コンジュゲートの産生のために利用可能である。例としては、At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²、及びLuの放射性同位体が挙げられる。放射性コンジュゲートを検出のために使用する場合、それは、シンチグラフィ-研究のための放射性原子、例えば、tc99m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、もしくは鉄を含み得る。抗体及び細胞毒性剤のコンジュゲートは、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、アジブイミド酸ジメチルHC1)、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結合剤を使用して作製され得る。例えば、リシン免疫毒素を、Vitetta et al., Science 238:1098(1987)に記載されるように調製することができる。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コンジュゲーション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)、米国特許第5,208,020号)を使用してもよい。

20

30

40

【0307】

本明細書の免疫コンジュゲートまたはADCは、(例えば、Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL, U.S.Aから)市販されている、BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、スルホ-EMCS、スル

50

ホ - G M B S、スルホ - K M U S、スルホ - M B S、スルホ - S I A B、スルホ - S M C C、スルホ - S M P B、及び S V S B (スクシンイミジル - (4 - ビニルスルホン)ベンゾエート) を含むがこれらに限定されない架橋試薬で調製されたかかるコンジュゲートを明白に企図するが、これらに限定されない。

【0308】

V. 薬学的製剤

本発明に従って使用される P D - L 1 軸結合アンタゴニスト (例えば、抗 P D - L 1 抗体 (例えば、M P D L 3 2 8 0 A)) の治療用製剤は、所望の純度を有するアンタゴニストを、凍結乾燥し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。製剤に関する一般情報については、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。

10

20

【0309】

許容される担体、賦形剤、または安定剤は、用いられる用量及び濃度で受容者に対して非毒性であり、これには、緩衝剤 (例えばリン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸)、抗酸化剤 (例えばアスコルビン酸及びメチオニン)、保存剤 (例えば、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、アルキルパラベン (例えばメチルまたはプロピルパラベン)、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)、低分子量 (約 10 残基未満) のポリペプチド、タンパク質 (例えば血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリン)、親水性ポリマー (例えばポリビニルピロリドン)、アミノ酸 (例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリジン)、単糖類、二糖類、及び他の炭水化物 (例えばグルコース、マンノース、またはデキストリン)、キレート剤 (例えば E D T A)、糖 (例えばスクロース、マンニトール、トレハロース、またはソルビトール)、塩形成対イオン (例えばナトリウム)、金属複合体 (例えば、Zn - タンパク質複合体)、ならびに / または非イオン性界面活性剤 (例えば T W E E N (商標)、P L U R O N I C S (商標)、またはポリエチレングリコール (P E G)) が含まれる。

30

40

【0310】

本明細書の製剤は、1つ超の活性化合物、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、ならびに対象の臨床的パラメータに依存する。

【0311】

活性成分はまた、例えば、コアセルベーション技法によって、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、

50

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。かかる技法は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)に開示されている。

【0312】

徐放性調製物を調製してもよい。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-グルタミン酸とエチル-L-グルタメートとのコポリマー、非分解性エチレン酢酸ビニル、分解性の乳酸-グリコール酸コポリマー、例えばLUPRON DEPOT(商標)(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可能なマイクロスフェア)、及びポリ-D-()-3-ヒドロキシ酪酸が挙げられる。

10

【0313】

インビボ投与に使用される製剤は、滅菌されてなければならない。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。

【0314】

上記の製品のうちのいずれも、PD-L1軸結合アンタゴニストの代わりに、またはそれに加えて本明細書に記載される免疫コンジュゲートを含み得ることを理解されたい。

20

【0315】

VI. 診断用キット及び製品

疾患または障害(例えば、非小細胞肺癌を含む癌)を有する個体または患者からの試料中のバイオマーカー(例えば、例えば、腫瘍細胞及び/または腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現レベル)の存在を判定するための1つ以上の試薬を含む診断用キットが本発明に提供される。いくつかの事例では、試料中のバイオマーカーの存在は、個体がPD-L1軸結合アンタゴニストで治療された際の有効性のより高い可能性を示す。いくつかの事例では、試料中のバイオマーカーの不在は、疾患を有する個体がPD-L1軸結合アンタゴニストで治療された際の有効性のより低い可能性を示す。任意で、キットには、個体が試料中のバイオマーカーを発現した場合に、キットを使用して、疾患または障害を治療するための医薬品(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MPDL3280A)を選択するための指示書がさらに含まれ得る。別の事例では、指示書は、個体が試料中のバイオマーカーを発現しない場合に、キットを使用して、PD-L1軸結合アンタゴニスト以外の医薬品を選択するためのものである。

30

【0316】

薬学的に許容される担体中のPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体)、及びPD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体)が、バイオマーカーの発現に基づいて疾患または障害(例えば、癌)を有する患者を治療するものであることを示す添付文書を同封して含む製品もまた本明細書に提供される。治療方法には、本明細書に開示される治療方法のいずれかが含まれる。本発明は、PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、抗PD-L1抗体)を含む薬学的組成物、及び該薬学的組成物が、バイオマーカーの発現(例えば、腫瘍細胞及び/または腫瘍浸潤免疫細胞中のPD-L1発現レベル)に基づいて疾患または障害を有する患者を治療するものであることを示す添付文書をパッケージ中に組み合わせることを含む、製品を製造する方法に関し、さらに提供される。

40

【0317】

製品に、例えば、容器と、及び容器上のまたは容器に関連するラベルまたは添付文書とを含んでもよい。好適な容器には、例えば、ボトル、バイアル、シリンジなどが含まれる。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの多様な材料から形成されてもよい。容器は、癌の医薬品を活性薬剤として含む組成物を保持または収容し、滅菌アクセスポートを有し得る(例えば、容器は、皮下注射針によって穿刺可能なストッパーを有する静脈用溶液袋

50

またはバイアルであり得る)。

【0318】

製品は、注射用静菌水(BWFI)、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー溶液、及び/またはデキストロス溶液などの薬学的に許容される希釈緩衝液を含む第2の容器をさらに含んでもよい。製品は、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針、及びシリンジを含む、商業的観点及びユーザの観点から望ましい他の材料をさらに含んでもよい。

【0319】

本発明の製品はまた、例えば添付文書の形態で、組成物が、本明細書のバイオマーカー(複数可)の発現レベルに基づいて癌を治療するために使用されることを示す情報も含む。添付文書またはラベルは、例えば、紙面または電子媒体上、例えば磁気記録媒体(例えば、フロッピーディスク)、CD-ROM、汎用シリアルバス(USB)フラッシュドライブなどの任意の形態を取ってもよい。ラベルまたは添付文書はまた、キットまたは製品中の薬学的組成物及び投与剤形に関する他の情報も含み得る。

10

【実施例】

【0320】

以下の実施例は、本明細書で特許請求される発明を例示するために提供されるのであって、限定するものではない。

【0321】

実施例1：腫瘍試料中のPD-L1発現の免疫組織化学的(IHC)分析

免疫組織化学(IHC)：ホルマリン固定パラフィン包埋組織切片を脱パラフィン化した後に抗原を回収し、遮断し、一次抗PD-L1抗体と共にインキュベートした。二次抗体とのインキュベーション及び酵素着色後、切片を対比染色し、一連のアルコール及びキシレンで脱水した後、カバースリップした。

20

以下のプロトコルをIHCに使用した。Ventana Benchmark XTまたはBenchmark Ultraシステムを使用して、以下の試薬及び物質を使用したPD-L1 IHC染色を行った。

一次抗体：抗PD-L1ウサギモノクローナル一次抗体

検体型：腫瘍試料のホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)切片

エピトープ回収条件：細胞条件付け、標準1(CC1、Ventana、カタログ番号950-124)

30

一次抗体条件：1/100、6.5 µg/ml、36 で16分間

希釈剤：抗体希釈緩衝液(担体タンパク質及びBRIJ(商標)-35を含有するトリス緩衝生理食塩水)

陰性対照：6.5 µg/mlのナイーブウサギIgG(細胞シグナル伝達)または希釈剤のみ

検出：OptiviewまたはultraView Universal DAB検出キット(Ventana)、及び増幅キット(該当する場合)を製造業者(Ventana)の指示に従って使用した。

対比染色：VentanaヘマトキシリンII(カタログ番号790-2208)/ブルーイング試薬(カタログ番号760-2037)(それぞれ、4分間及び4分間)

40

Ventanaベンチマークプロトコルは、以下の通りであった：

1. パラフィン(選択)
2. 脱パラフィン化(選択)
3. 細胞条件付け(選択)
4. 調節剤番号1(選択)
5. 標準のCC1(選択)
6. Abインキュベーション温度(選択)
7. 36C Ab Inc.(選択)
8. 滴定(選択)
9. 自動分注(一次抗体)、及びインキュベート(16分間)

50

10．対比染色（選択）

11．一滴の（ヘマトキシリンII）（対比染色）の適用、カバースリップの適用、インキュベート（4分間）

12．対比染色後（選択）

13．一滴の（ブルーイング試薬）（対比染色後）の適用、カバースリップの適用、インキュベート（4分間）

14．スライドを石鹼水で洗浄して油を除去する

15．スライドを水ですすぐ

16．スライドを95%エタノール、100%エタノール、さらにキシレンで脱水する（Leica自動染色機プログラム番号9）

17．スリップで覆う

【0322】

実施例2：腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるPD-L1発現は、非小細胞肺癌における抗PD-L1抗体での治療への応答のための独立した予測因子である

腫瘍内に存在する様々な細胞型におけるPD-L1発現と、PD-L1軸結合アンタゴニストでの治療への応答との間の相関性を評価した。

【0323】

NSCLC患者のコホートを含む、MPDL3280Aでの癌患者の治療について進行中のいくつかの臨床試験（第Ia相臨床試験及び2つの第II相臨床試験を含む）において、実施例1に記載されるように免疫組織化学（IHC）を使用して治療前の腫瘍試料中のPD-L1発現を評価した。腫瘍試料は、表2及び表3に示される診断評価のための基準の両方に従って、腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるPD-L1陽性についてスコア化された。進行中の第Ia相試験は、進行性固形腫瘍及び血液悪性腫瘍を有する患者において、3週間毎に1200mgの用量で静脈内注入によって投与される抗PD-L1抗体（MPDL3280A）の安全性及び認容性を評価するためのものである。研究は、NSCLC患者の大規模なコホートを含む（n=88）。両方の進行中の第II相研究（本明細書で「第II-1相」及び「第II-2相」と称される）は、第Ia相臨床試験と同じ投与レジメン（3週間毎に1200mgのIV）でMPDL3280Aを投与されてきた局所進行性及び転移性NSCLC患者を含む。

表2：腫瘍浸潤免疫細胞（IC）IHC診断基準

10

20

30

PD-L1 診断評価	ICスコア
識別可能なPD-L1染色のいずれも不在 または 腫瘍細胞、関連腫瘍内間質、及び連続した腫瘍周囲線維形成性間質によって占有される腫瘍面積の1%未満を網羅する腫瘍浸潤免疫細胞における任意の強度での識別可能なPD-L1染色の存在	IC0
腫瘍細胞、関連腫瘍内間質、及び連続した腫瘍周囲線維形成性間質によって占有される腫瘍面積の1%以上～5%未満を網羅する腫瘍浸潤免疫細胞における任意の強度での識別可能なPD-L1染色の存在	IC1
腫瘍細胞、関連腫瘍内間質、及び連続した腫瘍周囲線維形成性間質によって占有される腫瘍面積の5%以上～10%未満を網羅する腫瘍浸潤免疫細胞における任意の強度での識別可能なPD-L1染色の存在	IC2
腫瘍細胞、関連腫瘍内間質、及び連続した腫瘍周囲線維形成性間質によって占有される腫瘍面積の10%以上を網羅する腫瘍浸潤免疫細胞における任意の強度での識別可能なPD-L1染色の存在	IC3

10

20

表3：腫瘍細胞(TC)IHC診断基準

PD-L1 診断評価	TCスコア
識別可能なPD-L1染色のいずれも不在 または 腫瘍細胞の1%未満における任意の強度の識別可能なPD-L1染色の存在	TC0
腫瘍細胞の1%以上～5%未満における任意の強度の識別可能なPD-L1染色の存在	TC1
腫瘍細胞の5%以上～50%未満における任意の強度の識別可能なPD-L1染色の存在	TC2
腫瘍細胞の50%以上における任意の強度の識別可能なPD-L1染色の存在	TC3

30

40

【0324】

PD-L1は、実施例1に記載される抗PD-L1診断用抗体を使用するIHCによって判定され、NSCLC、膀胱癌、腎細胞癌腫、黒色腫、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)、胃癌、膵臓癌、トリプルネガティブ乳癌、前立腺癌を含む多くのヒト癌において広範に発現された(図1A)。MPDL3280A試験(n=498)及び非試験コホート(n=706)の両方からの治療前腫瘍試験からのNSCLC検体が、実施例1に記載されるように、腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現について抗PD-L1 IHCアッセイを使用して評価された。検体は、腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現の増加に基づいて、それぞれTC0～3及びIC0～3にスコア化された。TC3またはIC3、TC2/3またはIC2/3、及びTC1/2/3またはIC1/2/3腫瘍は、それぞれNSCLC検体の20%、40%、及び65%を占めた。

50

【0325】

NSCLC患者の固有のサブ集団が、患者の腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるPD-L1発現に基づいて識別された(図1B~1D、図2A~2B)。TC3腫瘍及びIC3腫瘍は、2つの固有のサブ集団を表し、表2及び3に記載される基準を使用してTC3にスコア化された腫瘍試料及びIC3にスコア化された腫瘍試料において1%未満の重複があった。TC3またはIC3腫瘍試料は、NSCLC腫瘍のかなりの部分を占めた(例えば、図2A~2B及び図11を参照されたい)。

【0326】

上記の臨床試験に参加するNSCLC患者から得られた腫瘍試料中の腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるPD-L1の発現パターンは、患者の治療への応答と相関した。各臨床試験にわたって、腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるPD-L1発現は、NSCLC患者におけるMPDL3280治療の結果を独立して予測した(図3A~3B)。例えば、腫瘍試料がIC3のPD-L1 IHCスコアを有した患者は、第Ia相臨床試験において44%の奏効率(ORR)を有し、腫瘍試料がTC3のPD-L1 IHCスコアを有した患者は、50%のORRを有した(図3A)。対照的に、腫瘍試料がTC3またはIC3としてスコア化されなかったNSCLC患者は、14%のORRを有した。

10

【0327】

両方の第II相臨床試験において同様の結果が認められた。第II-1相臨床試験において、mRECIST(図3B)及びRECIST v1.1(図3C)を使用して有効性結果を判定した。研究は、3つのコホートの患者を含んだ:第1コホートは、1LのNSCLCを有する患者を含み、第2コホートは、脳転移を伴わない2L以上のNSCLCを有する患者を含み、第3コホートは、治療された脳転移を伴う2L以上のNSCLCを有する患者を含んだ。とりわけ、腫瘍試料がTC3またはIC3にスコア化された第2及び第3コホートにおける患者が、アテゾリズマブ(MPDL3280A)での治療後に、全患者集団と比較して、ORR及び6カ月無増悪生存期間(PFS)の増加を示した(図3B~3C)。

20

【0328】

第II-2相臨床試験において、IC及びTCのIHCスコア化は、アテゾリズマブ(MPDL3280A)で治療されるNSCLC患者の全生存期間、無増悪生存期間、及び奏効率の向上について予測的であった(図3D~3F)。腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現は、腫瘍試料がTC0及びIC0であった患者と比較した、MPDL3280Aでの治療後の全生存期間の向上に関連付けられた(図3D)。腫瘍試料がTC3またはIC3にスコア化された患者は、腫瘍試料がTC0またはIC0にスコア化された患者と比較した、MPDL3280A治療後の全生存期間の向上を示した(図3D)。TC2/3またはIC2/3の低いカットオフ値も、全生存期間について予測的であった(図3D)。

30

【0329】

腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現は、腫瘍試料がTC0及びIC0であった患者と比較した、MPDL3280Aでの治療後の無増悪生存期間の向上に関連付けられた(図3E)。腫瘍試料がTC3またはIC3にスコア化された患者は、腫瘍試料がTC0またはIC0にスコア化された患者と比較した、MPDL3280A治療後の無増悪生存期間の向上を示した(図3E)。

40

【0330】

腫瘍細胞及び腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現はまた、第II-2相研究において、ORRの増加にも関連付けられた(図3F)。腫瘍試料がTC3またはIC3のPD-L1 IHCスコアを有した患者は、ドセタキセルでの治療後の13%のORRと比較して、アテゾリズマブ(MPDL3280A)での治療後に38%のORRを有した(図3F)。MPDL3280Aで治療されるIC3またはTC3腫瘍を有する患者のORRも、腫瘍試料がTC0及びIC0にスコア化された患者よりも高かった(図3F)。

【0331】

50

したがって、腫瘍浸潤免疫細胞におけるPD-L1発現及び腫瘍細胞におけるPD-L1発現は、MPDL3280Aなどの抗PD-L1抗体を含むPD-L1軸結合アンタゴニストでの治療への応答についての独立した予測的なバイオマーカーを表す。腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞におけるPD-L1発現は、MPDL3280Aで治療されるNSCLC患者におけるOS、PFS、及びORRに関連付けられた。例えば、これらの結果に基づき、腫瘍浸潤免疫細胞及び/または腫瘍細胞におけるPD-L1発現に基づいて、PD-L1軸結合アンタゴニストでの治療のための患者を選択することができる。とりわけ、TC3またはIC3のIHC分類を有する患者は、PD-L1軸結合アンタゴニストでの治療に応答すると予測される。

【0332】

実施例3：PD-L1陽性腫瘍浸潤免疫細胞によって特徴付けられる腫瘍及びPD-L1陽性腫瘍細胞によって特徴付けられる腫瘍は、NSCLCの生物学的に固有のサブ集団を表す

腫瘍浸潤免疫細胞及び腫瘍細胞の両方におけるPD-L1発現が、抗PD-L1抗体MPDL3280AなどのPD-L1軸結合アンタゴニストでの治療への応答をどのように予測したかを理解するために、IC3及びTC3のサブ集団を病理組織学的及び遺伝子発現分析によって研究した。

【0333】

腫瘍浸潤免疫細胞の存在は、IC IHC診断基準におけるPD-L1陽性を反映するのに必要であるが十分ではなかった(図4)。免疫細胞浸潤物は、PD-L1 IHCに基づいてIC3として分類された腫瘍と比較するとより低度であるが、腫瘍がPD-L1 IHCに基づいてTC3として分類された患者において認められた(図5A)。TC3患者において存在する免疫細胞浸潤物は、存在するものの、ほとんどがPD-L1陰性であった(図5A)。TC3サブ集団は、高レベルのCD68 mRNA発現レベルまたは低レベルのCD68 mRNA発現レベルを示す集団にさらに分類することができた(図5B)。CD8 mRNAの発現は、PD-L1陰性腫瘍試料と比較して、TC3及びIC3腫瘍試料の両方において増加した(図5C)。

【0334】

TC3 IHC分類のNSCLC腫瘍試料は、IC3 IHC分類の腫瘍試料と比較して、固有の病理組織学的特徴を示した(図6A~6B)。ヘマトキシリン・エオジン(H&E)染色を使用して腫瘍試料を分析した。TC3腫瘍は、低度の上皮内及び間質性腫瘍浸潤免疫細胞を有する線維形成性及び硬化性腫瘍微小環境を提示した一方、IC3腫瘍は、最小の硬化性反応を伴ってまたは硬化性反応を全く伴わない、腫瘍、間質、及び腫瘍/間質界面における免疫細胞浸潤物を高頻度で提示した(図6A~6B)。存在する場合、免疫細胞浸潤物は主に周辺細胞中に位置していた。病理組織学と一貫して、TC3腫瘍は、PD-L1陰性腫瘍及びIC3腫瘍と比較した、コラーゲン遺伝子(COL6A1及びCOL6A2)の発現レベルの増加を示した(図7 18A、及び18B)。TC0及びIC0であった腫瘍(NSCLC試料のおよそ35%)は、免疫学的無視と一貫して、免疫細胞浸潤または活性化の徴候をほとんどまたは全く示さなかった。

【0335】

798個のカスタムアノテートされた免疫関連遺伝子を含むカスタムNanoString免疫パネルを使用した遺伝子発現分析を実施して、IC及びTCサブタイプにわたるNSCLC腫瘍試料における免疫シグネチャーの発現パターンを判定した(図8)。IC3のIHC分類を有するNSCLC腫瘍試料は、CD8及びCXCL9の増加したmRNA発現レベルを有した(図9A~9B)。IC3のIHC分類を有するNSCLC腫瘍試料はまた、B細胞遺伝子シグネチャー(図12A)ならびにナチュラルキラー(NK)細胞遺伝子シグネチャー(図12B)の増加した発現を有した。B細胞遺伝子シグネチャーには、遺伝子CD19、MS4A1、及びCD79Aが含まれた。NK細胞遺伝子シグネチャーには、KLRB1、KLRC1、KLRC2、KLRC3、KLRD1、KLRF1、KLRG1、KLRK1、NCAM1、PRF1、NCR1、KIR2DL2、KI

10

20

30

40

50

R2DL3、KIR2DL4、KIR2DS2、KIR3DL1、FCGR3A、MICA、及びMICBが含まれた。したがって、IC3腫瘍試料は、CD8、CXCL9、B細胞遺伝子、及びNK細胞遺伝子を含むバイオマーカーのセットの発現レベルの増加によって特徴付けられる。

【0336】

TC3のIHC分類を有するNSCLC腫瘍試料は、PD-L1陰性腫瘍及びIC3腫瘍と比較して、STAT1及びMEKの増加した発現レベルを有した(図10A~10B)。JAK1発現レベルは、PD-L1陰性腫瘍と比較して、PD-L1陽性腫瘍においてより高いと判定された(図10C)。しかしながら、活性STATシグナル伝達にもかかわらず、いくつかの腫瘍細胞株は、インターフェロンガンマ(IFN)に反応してPD-L1を上方制御しない(図10D)。したがって、TC3 NSCLC腫瘍試料は、STAT、MEK、及びJAK1の増加した発現レベルによって特徴付けられる。

10

【0337】

TC3 IHCスコアを有するNSCLC腫瘍試料は、RNA配列決定によって評価されたIC3腫瘍試料ならびにTC0及びIC0腫瘍試料と比較して、PD-L1の著しく増加した発現レベルを有した(図17A)。PD-L2の発現は、RNA配列決定によって評価されたTC3及びIC3腫瘍試料集団間で一貫した(図17B)。

【0338】

NanoString分析はまた、PD-L1陽性腫瘍試料(TC3及びIC3を含む)が、PD-L1陰性腫瘍試料と比較して、CD8A、GZMA、GZMB、IFNG、EOMES、PRF1、CXCL9、CXCL10、及びTBX21を含む、Teff遺伝子シグネチャー中の遺伝子の上昇した発現レベルを有したことも示した(図13A)。RNA配列決定は、とりわけIC3腫瘍が、Teffシグネチャーマーカーの高い発現によって特徴付けられたことを示した(図13D)。RNA配列決定は、IC3腫瘍が、IFNG、GZMB、及びCXCL9の増加した発現を有することを確認した(図13E~13F)。理論に拘束されることなく、これらの結果は、ICにおけるPD-L1発現が、既存の免疫を反映して、適応インターフェロンガンマ(IFNG)媒介機構(複数可)によって制御されることを示した。MDS C遺伝子シグネチャー(ITGAM、CD33、ARG1、NOS1、CD68、CD163、LAIR1、及びIL34を含む)の発現レベルもまた判定された(図13B)。Th2遺伝子シグネチャー(IL13、IL4、GATA3、IL5、CXCR4、CCR3、及びCCR4を含む)の発現レベルもまた判定された(図13C)。

20

30

【0339】

これらのデータに基づき、NSCLCを、PD-L1標的療法での治療への感度を定義する固有の分子的及び病理組織学的サブセットに分類することができる。腫瘍浸潤免疫細胞及び/または免疫細胞におけるPD-L1の発現がMPDL3280Aへの感度を付与し得る一方、免疫学的文脈及び治療への反応は異なり得る。

【0340】

実施例4：PD-L1軸結合アンタゴニストへのNSCLC患者の反応を予測するための代用バイオマーカー

40

PD-L1軸結合アンタゴニスト(例えば、MPDL3280Aなどの抗PD-L1抗体)での治療のための循環薬力学及び予測バイオマーカーを評価した。

【0341】

インターフェロンガンマ(IFN)に関連するマーカーインターロイキン-18及びITACは、MPDL3280AでのNSCLC患者の治療後に増加した発現レベルを示した(図14A~14B)。したがって、これらのタンパク質は、PD-L1軸結合アンタゴニストへの反応についての薬学的バイオマーカーを表す。

【0342】

798個のカスタムアノテートされた免疫関連遺伝子を含むNanoString免疫パネルを使用して、末梢血単核細胞(PBMC)中のバイオマーカーの発現レベルが、P

50

D - L 1 軸結合アンタゴニスト（例えば、MPDL3280A抗PD - L 1抗体などの）での治療に関連付けられるかどうかを評価した。この研究のための患者集団には、MPDL3280Aで治療されている、NSCLC患者、ならびに尿路上皮膀胱癌（UBC）、黒色腫、乳癌、及び腎細胞癌腫（RCC）患者が含まれた。ベースラインPD - L 1と、NSCLC患者におけるMDP3280A治療に回答したPBMC中のPD - 1 mRNA発現との間の関連性を評価した（図15A～15C）。PBMC中のNK細胞（図16A）及び骨髄細胞（図16B）遺伝子シグネチャーのベースラインmRNA発現レベルは、MPDL3280Aでの治療へのNSCLC患者の回答に関連付けられた。NK細胞遺伝子シグネチャーには、遺伝子KLRB1、KLRG1、KLRK1、NCR1、KIR2DL2、KIR2DL3、KIR2DL4、KIR2DS2、KIR3DL1、FCGR3A、MICA、及びMICBが含まれ、骨髄細胞遺伝子シグネチャーには、遺伝子IL1B、IL8、及びCCL2が含まれた。免疫抑制骨髄細胞遺伝子シグネチャーの発現レベルの増加は進行と関連付けられた一方、細胞毒性NK細胞の増加した発現レベルはMPDL3280Aへの回答と関連付けられた。

10

【0343】

したがって、NK細胞遺伝子シグネチャー中の遺伝子は、PD - L 1軸結合アンタゴニストでの治療へのNSCLC患者の回答を予測するバイオマーカ―を表し、発現レベルの増加は、治療に回答する可能性の増加を示す。骨髄細胞遺伝子シグネチャー中の遺伝子は、PD - L 1軸結合アンタゴニストでの治療へのNSCLC患者の回答を予測するバイオ

20

【0344】

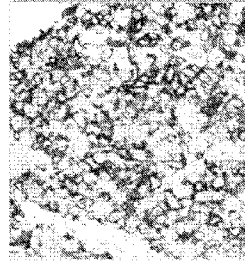
他の実施形態

前述の発明が明確な理解のために例証及び例によって多少詳しく説明されているが、これらの説明及び例は、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。

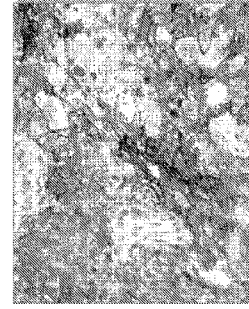
【図 1 A】

品名	ICにおいてPD-L1を有する腫瘍のおよその%	IC2/3, IC>5%	TCにおいてPD-L1を有する腫瘍のおよその%	TC2/3, TC>5%
NSCLC	184	26	24	11
膀胱	205	27	10	5
RCC	88	25	19	5
悪性腫	59	36	18	4
HNSCC	101	28	12	4
肝	141	18	22	0
膵臓	83	12	22	3
TNBC	317	22	0	
前立腺	29	0		

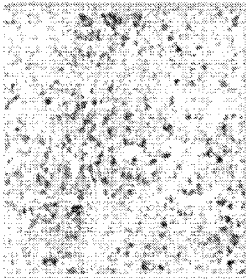
【図 1 B】



【図 1 C】



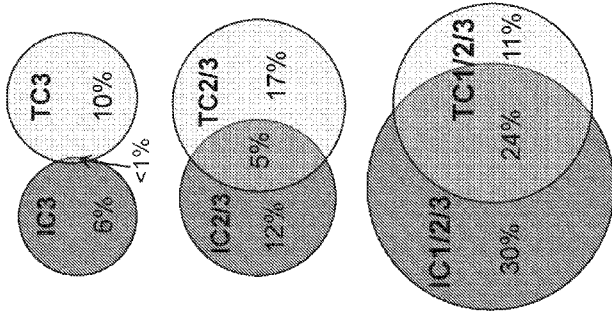
【図 1 D】



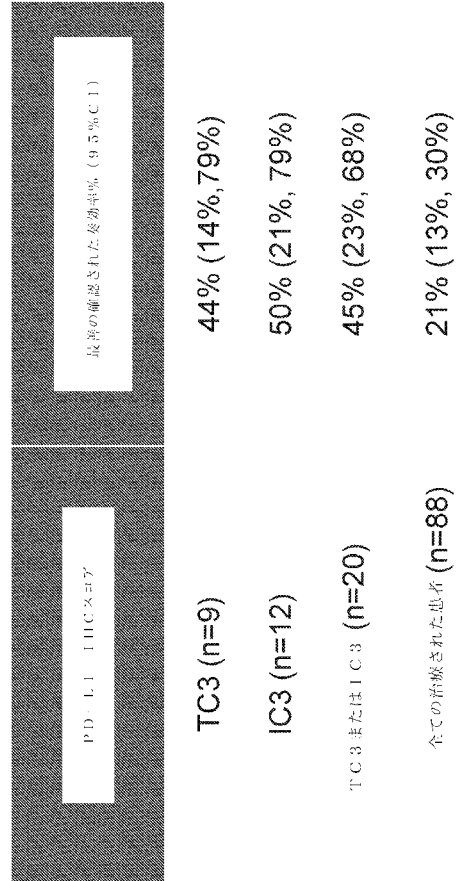
【図 2 A】

	IC0	IC1	IC2	IC3	合計
IC0	32%	5%	4%	2%	43%
IC1	21%	5%	6%	5%	37%
IC2	6%	2%	2%	2%	12%
IC3	3%	1%	1%	<1%	6%
合計	62%	13%	13%	10%	

【図 2 B】



【図 3 A】



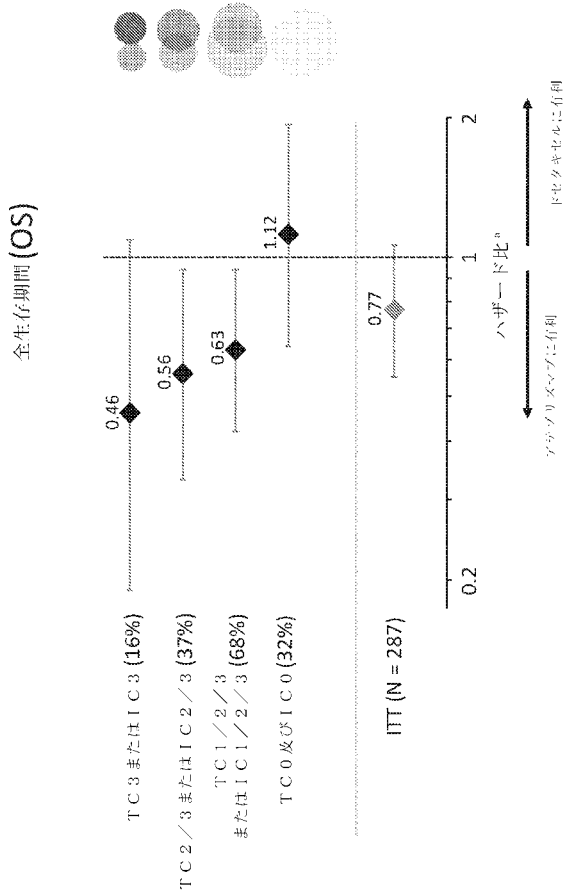
【図 3 B】

	第1コホート(1L)		第2コホート(2L以上、 脳転移なし) ^a		第3コホート(2L以上、 治療された脳転移)	
	n	n	n	n	n	n
全て	31	29 (14-48)	92	17 (10-27)	13	23 (5-54)
TC3またはIC3	7	29 (4-71)	38	26 (13-43)	8	25 (3-65)
DOR、範囲 (月) ^b						
全て	9	2.3-9.0 (中央値: 9.0)	16	1.4+-17.3+	3	5.6+-9.9+
TC3またはIC3	2	2.8-4.2+	10	1.4+-17.3+	2	5.6+-9.9+
6カ月PFS、% (95% CI)						
全て	31	43 (25-61)	93	39 (29-49)	13	45 (17-73)
TC3またはIC3	7	29 (0-62)	38	50 (33-66)	8	50 (15-85)

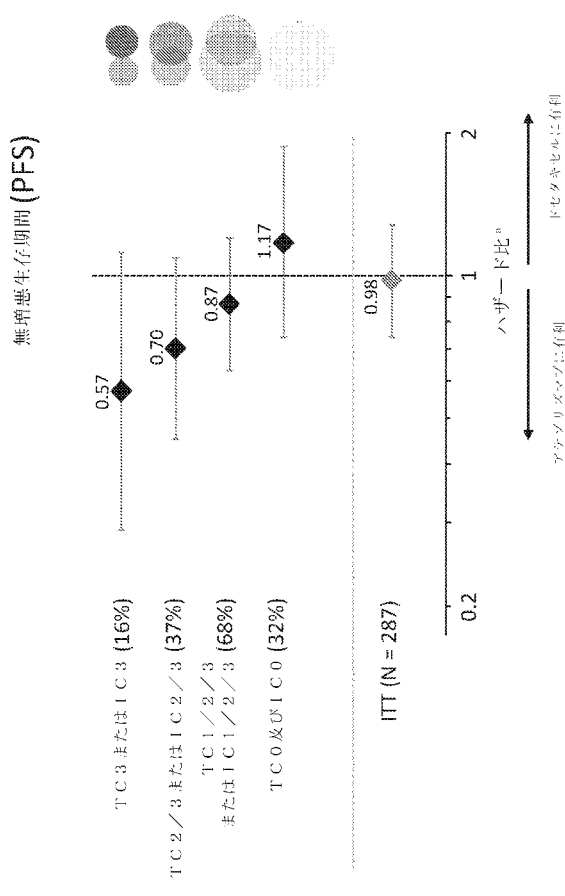
【図 3 C】

	第1コホート(1L)		第2コホート(2L以上、 脳転移なし) ^a		第3コホート(2L以上、 治療された脳転移)	
	n	n	n	n	n	n
全て	31	26 (12-45)	92	16 (9-25)	13	23 (5-54)
TC3またはIC3	7	29 (4-71)	38	24 (11-40)	8	25 (3-65)
DOR、範囲 (月) ^b						
全て	8	2.3-8.4+	15	4.1+-17.3+	3	4.2-9.9+
TC3またはIC3	2	2.9-4.2+	9	4.1+-17.3+	2	5.6+-9.9+
6カ月PFS、% (95% CI)						
全て	31	34 (17-50)	93	32 (23-42)	13	15 (0-35)
TC3またはIC3	7	29 (0-62)	38	42 (26-59)	8	25 (0-55)

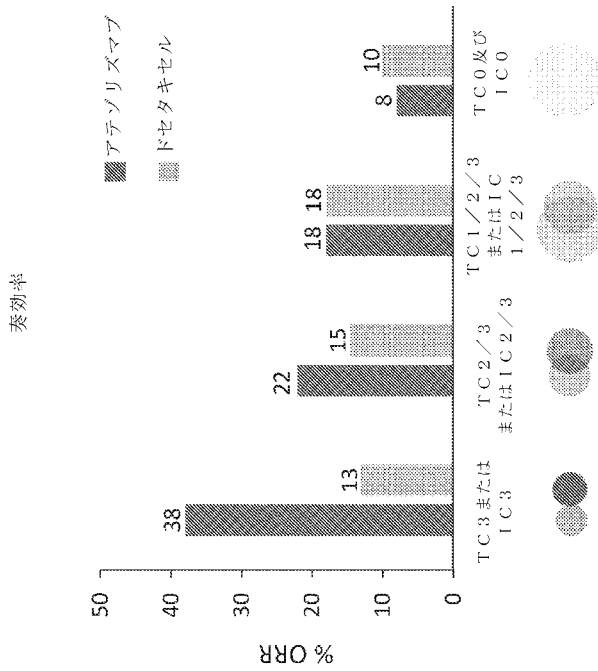
【図 3 D】



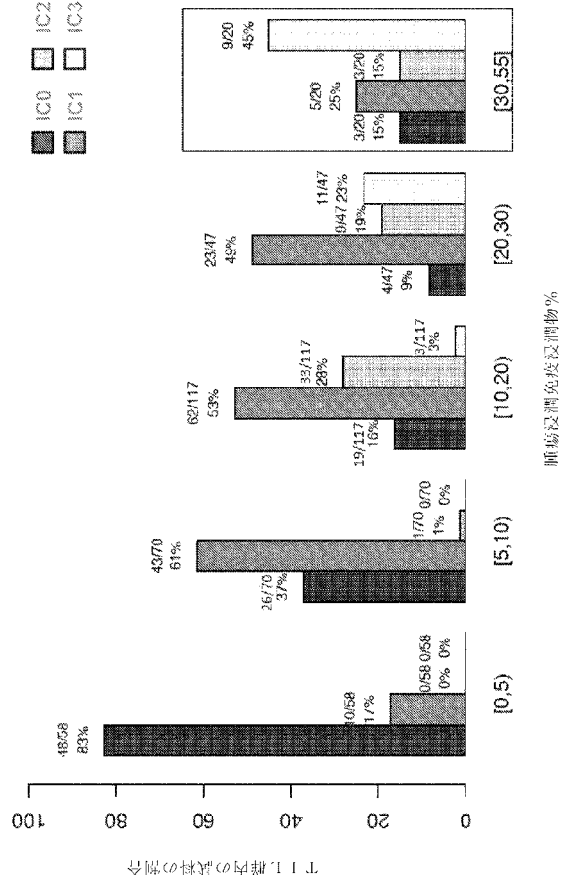
【図 3 E】



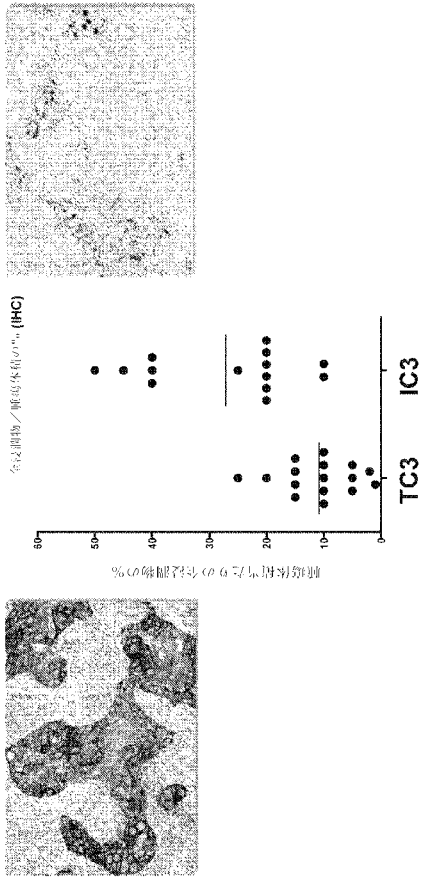
【図 3 F】



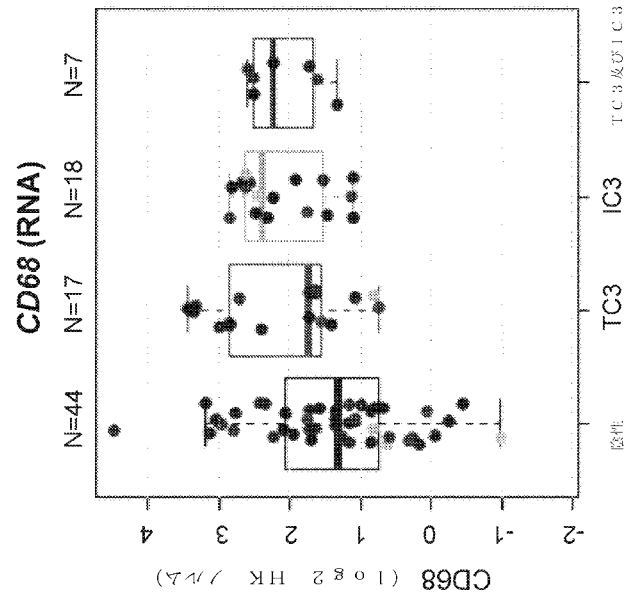
【図 4】



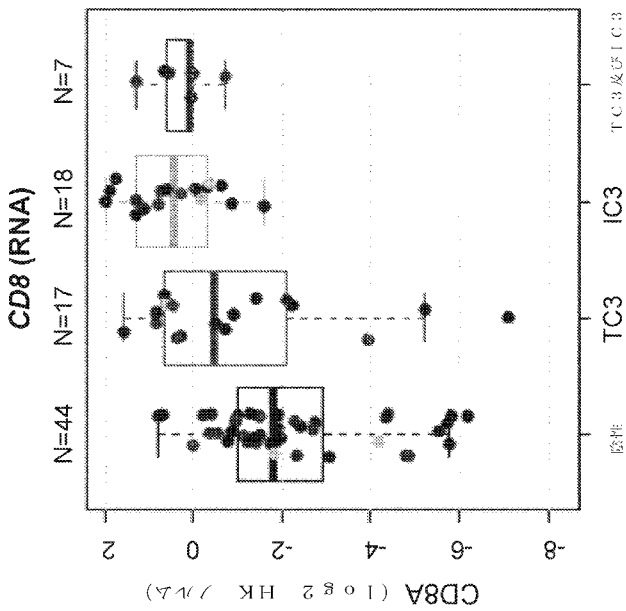
【図 5 A】



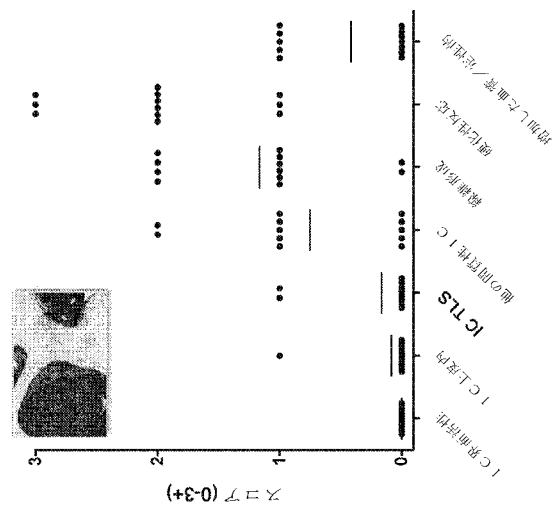
【図 5 B】



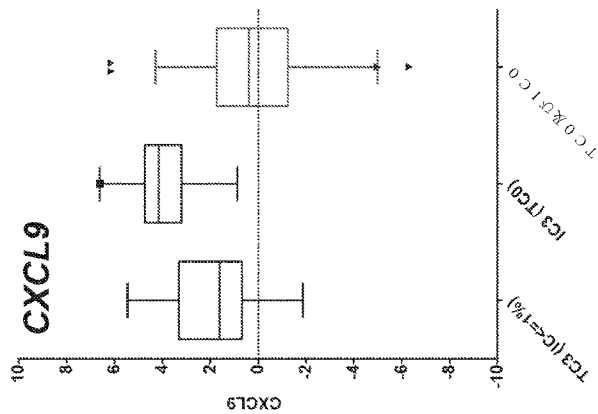
【図 5 C】



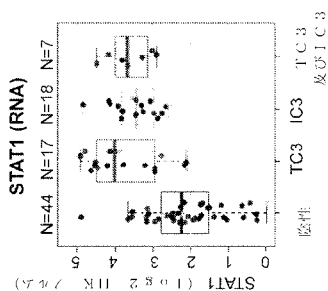
【図 6 A】



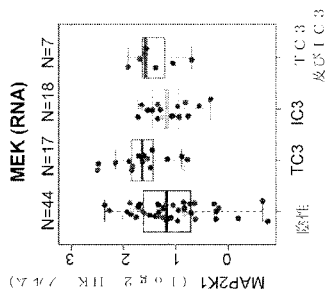
【 図 9 B 】



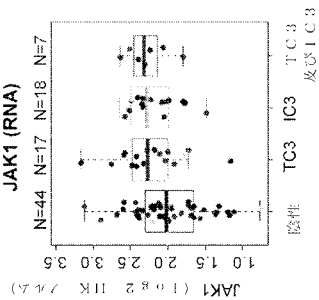
【 図 10 A 】



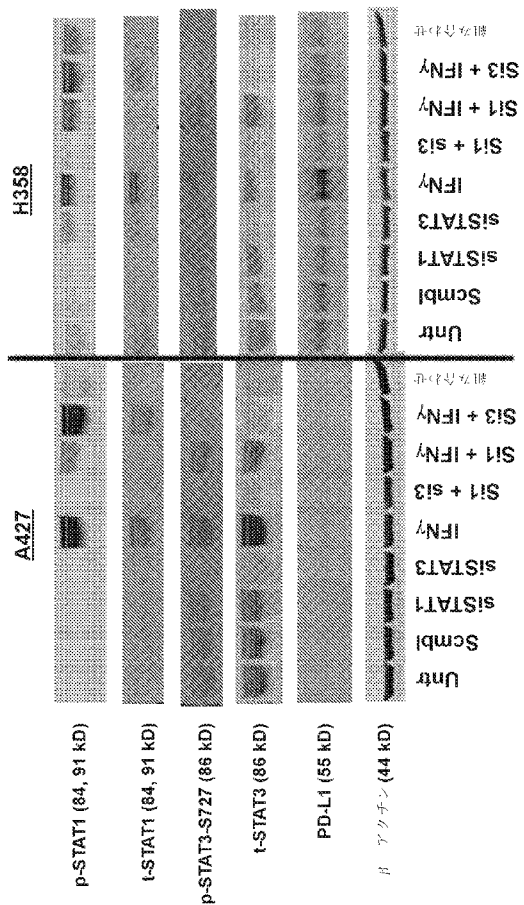
【 図 10 B 】



【 図 10 C 】

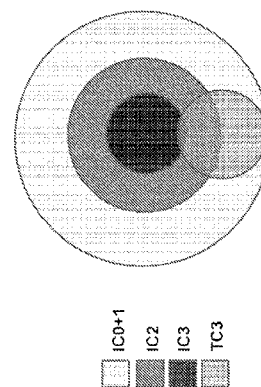


【 図 10 D 】

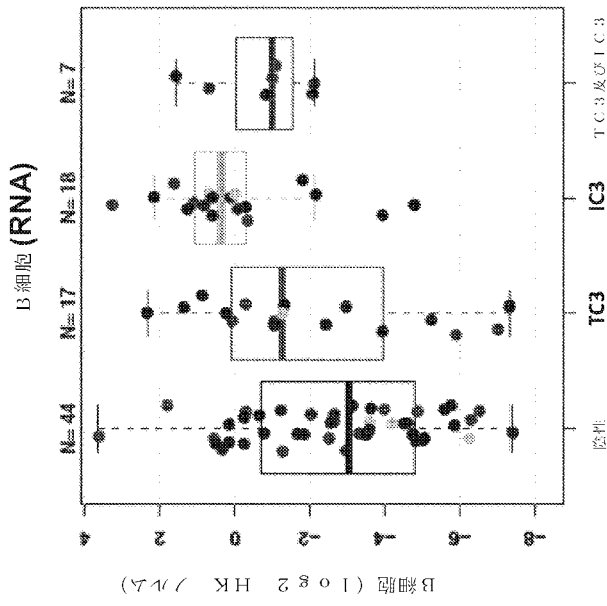


【 図 11 】

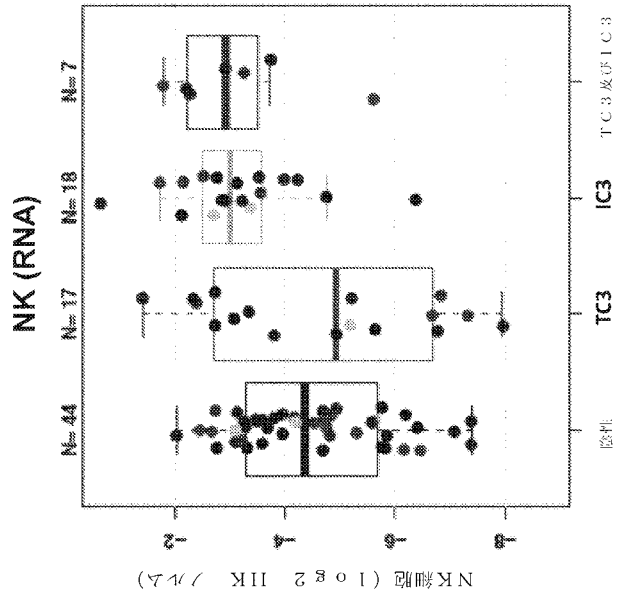
	アジュバント	IL	IL+
TC1/2/3またはIC1/2/3	~61-68%	~66%	~65-69%
TC2/3またはIC2/3	~39-50%	~33%	~34-37%
TC3またはIC3	~21-28%	~16%	~16-20%



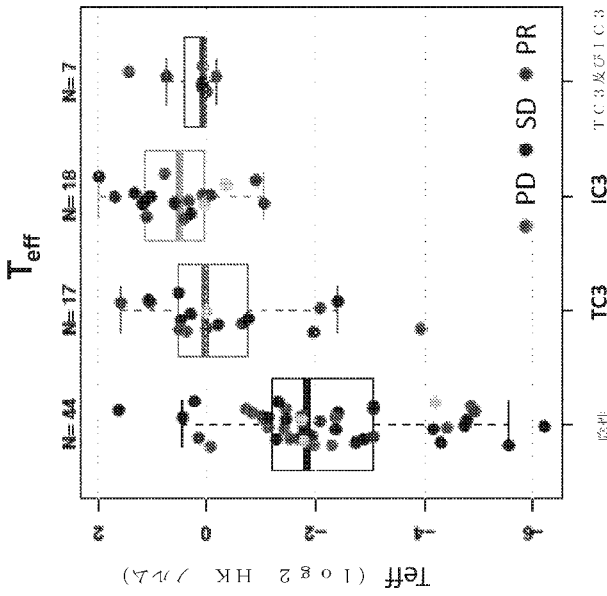
【図 1 2 A】



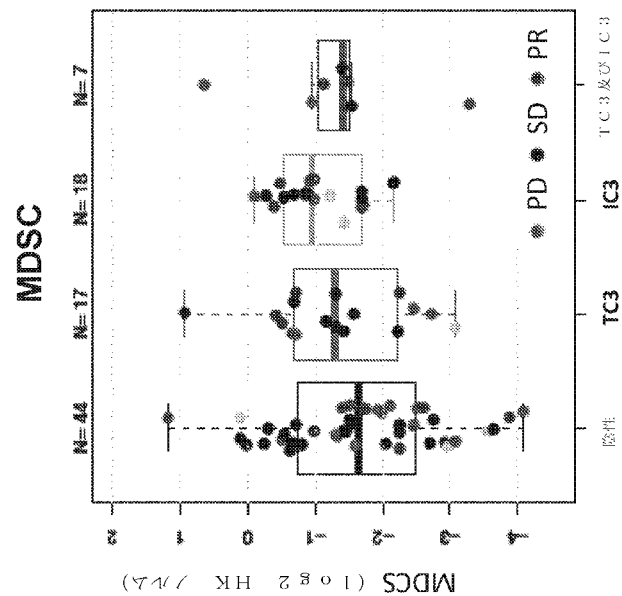
【図 1 2 B】



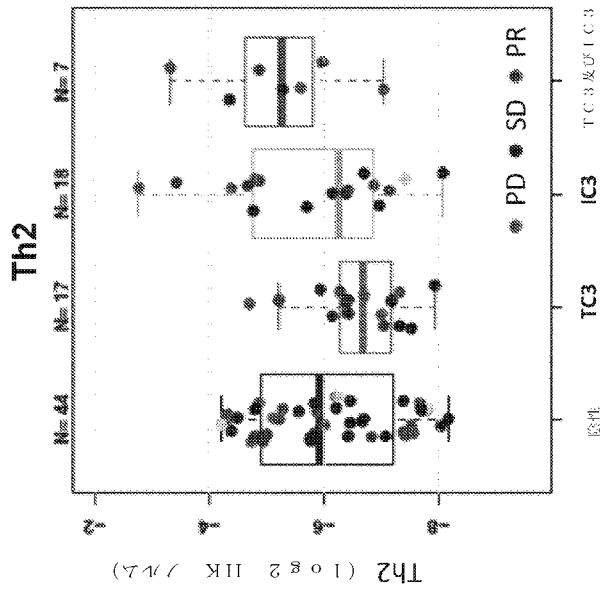
【図 1 3 A】



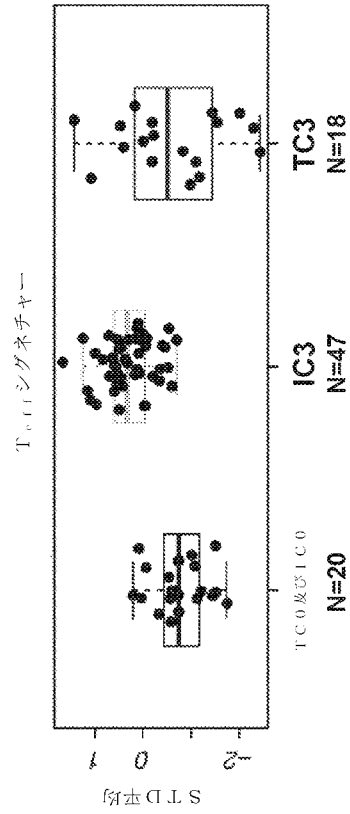
【図 1 3 B】



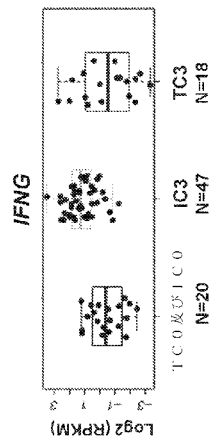
【 図 1 3 C 】



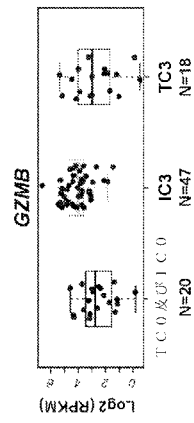
【 図 1 3 D 】



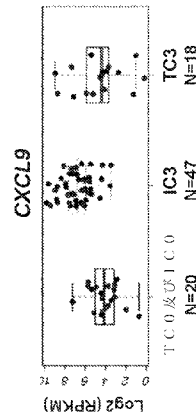
【 図 1 3 E 】



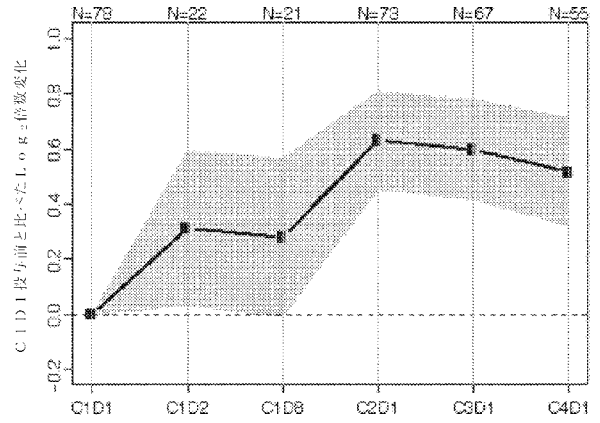
【 図 1 3 F 】



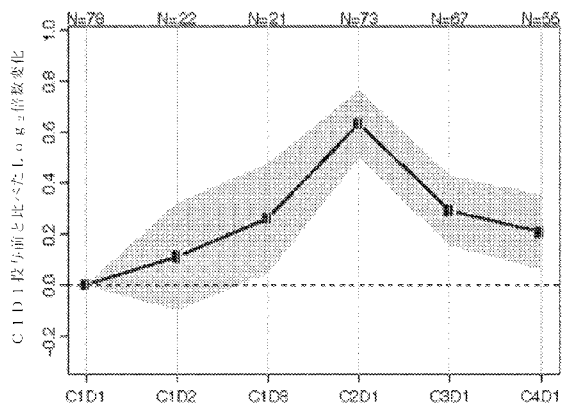
【 図 1 3 G 】



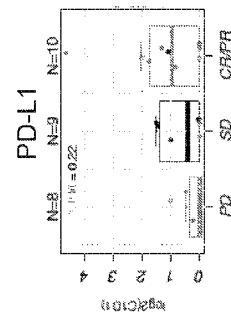
【 図 1 4 B 】



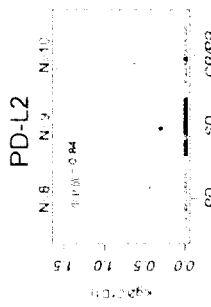
【 図 1 4 A 】



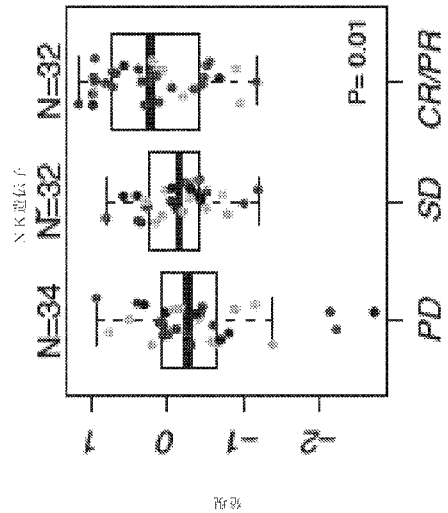
【 図 1 5 A 】



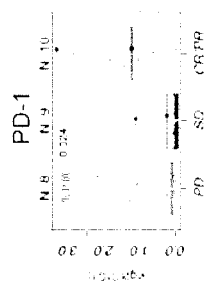
【 図 1 5 B 】



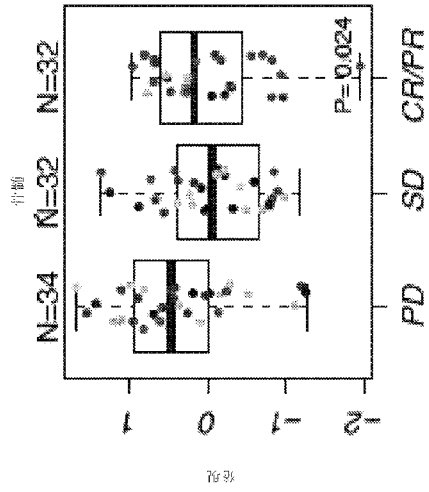
【 図 1 6 A 】



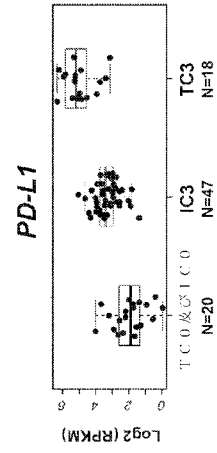
【 図 1 5 C 】



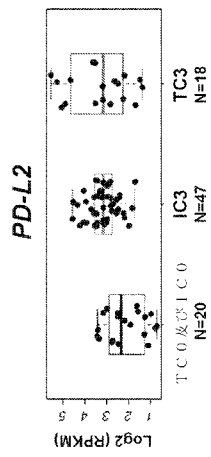
【 図 1 6 B 】



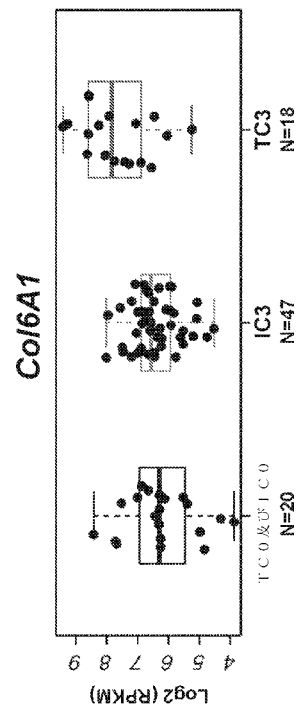
【 図 1 7 A 】



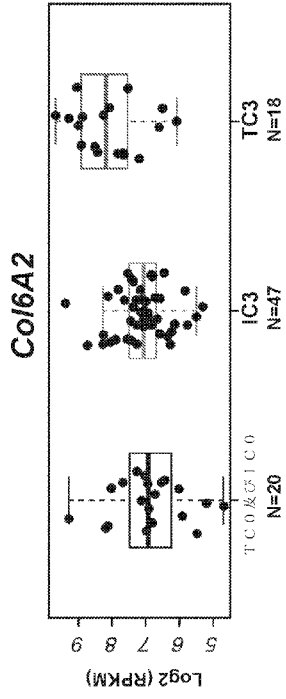
【 図 1 7 B 】



【 図 1 8 A 】



【 図 1 8 B 】



【 配 列 表 】

2018520996000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2016/032112

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K16/28 G01N33/574 ADD. A61K39/00		
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) C07K A61K G01N		
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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/151006 A2 (GENENTECH INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 25 September 2014 (2014-09-25) e.g. Figure 30(a); claims 1,30,41; paragraph 95, 432; the whole document	1-5,8, 10, 12-23, 31-44, 54-66
A	WO 2014/197369 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]) 11 December 2014 (2014-12-11) e.g. claim 2; table 1 starting on page 42; the whole document	1-5,8, 10, 12-23, 31-44, 54-66
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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
3 August 2016		04/10/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Gruber, Andreas

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/032112

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	<p>A I Spira ET AL: "Efficacy, safety and predictive biomarker results from a randomized phase II study comparing MPDL3280A vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR).", J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8010), 31 May 2015 (2015-05-31), XP055292176, Retrieved from the Internet: URL:http://meetinglibrary.asco.org/print/1999666 [retrieved on 2016-07-29] the whole document</p> <p>-----</p>	<p>1,8,10, 18,64-66</p>
X,P	<p>Anonymous: "Roche's investigational immunotherapy MPDL3280A doubled the likelihood of survival compared with chemotherapy in people with a specific type of lung cancer", 14 May 2015 (2015-05-14), XP055292182, Retrieved from the Internet: URL:http://www.roche.com/med-cor-2015-05-14b-e.pdf [retrieved on 2016-07-29] the whole document</p> <p>-----</p>	<p>1,8,10, 18,64-66</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/032112

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. forming part of the international application as filed:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- on paper or in the form of an image file.
- b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2016/032112**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.:
1-5, 8, 10, 12-23, 31-44, 54-66(all 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/ US2016/ 032112

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-5, 8, 10, 12-23, 31-44, 54-66(all partially)

treating a patient suffering from a non-small cell lung cancer, the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a PD-L1 axis binding antagonist, wherein a tumor sample obtained from the patient has been determined to have a detectable expression level of PD-L1 in 5% or more of the tumor cells in the tumor sample, method of claims 1,8,10,18, antagonist of claim 64, use of claim 65, composition of claim 66, wherein the PD-L1 axis binding antagonist is a PD-L1 binding antagonist

2. claims: 1-5, 8, 10, 12-23, 31-35, 45-66(all partially)

treating a patient suffering from a non-small cell lung cancer, the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a PD-L1 axis binding antagonist, wherein a tumor sample obtained from the patient has been determined to have a detectable expression level of PD-L1 in 5% or more of the tumor cells in the tumor sample, method of claims 1,8,10,18, antagonist of claim 64, use of claim 65, composition of claim 66, wherein the PD-L1 axis binding antagonist is a PD-1 binding antagonist

3. claims: 1-5, 8, 10, 12-23, 31-35, 54-66(all partially)

treating a patient suffering from a non-small cell lung cancer, the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a PD-L1 axis binding antagonist, wherein a tumor sample obtained from the patient has been determined to have a detectable expression level of PD-L1 in 5% or more of the tumor cells in the tumor sample, method of claims 1,8,10,18, antagonist of claim 64, use of claim 65, composition of claim 66, wherein the PD-L1 axis binding antagonist is a PD-L2 binding antagonist

4. claims: 6, 7, 9, 11-17, 24-30, 34-44, 54-63, 67-69(all partially)

treating a patient suffering from a non-small cell lung cancer, the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a PD-L1 axis binding antagonist, wherein a tumor sample obtained from the patient has been determined to have a detectable expression level of PD-L1 in tumor-infiltrating immune cells that comprise 5% or more of the tumor sample, and a detectable expression level of PD-L1 in less than 50% of the tumor cells in the tumor sample, method of claims 6,9,11,24, antagonist of claim 67, use of claim 68, composition of claim 69, wherein the PD-L1

International Application No. PCT/ US2016/ 032112

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

axis binding antagonist is a PD-L1 binding antagonist

5. claims: 6, 7, 9, 11-17, 24-30, 34, 35, 45-63, 67-69(all partially)

treating a patient suffering from a non-small cell lung cancer, the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a PD-L1 axis binding antagonist, wherein a tumor sample obtained from the patient has been determined to have a detectable expression level of PD-L1 in tumor-infiltrating immune cells that comprise 5% or more of the tumor sample, and a detectable expression level of PD-L1 in less than 50% of the tumor cells in the tumor sample, method of claims 6,9,11,24, antagonist of claim 67, use of claim 68, composition of claim 69, wherein the PD-L1 axis binding antagonist is a PD-1 binding antagonist

6. claims: 6, 7, 9, 11-17, 24-30, 34, 35, 54-63, 67-69(all partially)

treating a patient suffering from a non-small cell lung cancer, the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a PD-L1 axis binding antagonist, wherein a tumor sample obtained from the patient has been determined to have a detectable expression level of PD-L1 in tumor-infiltrating immune cells that comprise 5% or more of the tumor sample, and a detectable expression level of PD-L1 in less than 50% of the tumor cells in the tumor sample, method of claims 6,9,11,24, antagonist of claim 67, use of claim 68, composition of claim 69, wherein the PD-L1 axis binding antagonist is a PD-L2 binding antagonist

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/032112

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014151006 A2	25-09-2014	AU 2014235453 A1	08-10-2015
		CA 2905798 A1	25-09-2014
		CN 105209919 A	30-12-2015
		EP 2972373 A2	20-01-2016
		HK 1212769 A1	17-06-2016
		JP 2016520800 A	14-07-2016
		KR 20150131269 A	24-11-2015
		SG 11201507333X A	29-10-2015
		US 2016222118 A1	04-08-2016
		WO 2014151006 A2	25-09-2014
		WO 2014197369 A1	11-12-2014
CA 2913490 A1	11-12-2014		
EP 3004877 A1	13-04-2016		
US 2016122829 A1	05-05-2016		
WO 2014197369 A1	11-12-2014		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	E
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
G 0 1 N 33/536 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D
G 0 1 N 33/543 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	Y
	G 0 1 N 33/536	D
	G 0 1 N 33/543	5 9 7

(81) 指定国 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, TZ, UA, UG, US

Fターム(参考) 4C084 AA17 AA19 AA20 MA16 MA56 MA59 MA66 NA06 ZA591 ZA592
 ZB261 ZB262 ZC411 ZC412
 4C085 AA13 AA14 BB01 BB11 BB33 BB34 BB35 BB36 BB37 BB41
 BB42 BB43 CC02 EE01 EE03 GG02 GG03 GG04 GG06 GG10
 4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA50 DA75 EA20 EA50

专利名称(译)	癌症的治疗方法和诊断方法		
公开(公告)号	JP2018520996A	公开(公告)日	2018-08-02
申请号	JP2017558454	申请日	2016-05-12
[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	コワネッツマルチン		
发明人	コワネッツ, マルチン		
IPC分类号	A61K45/00 C12Q1/02 C12Q1/68 C07K16/18 C07K19/00 A61P11/00 A61P35/00 A61P43/00 A61K39/395 A61K45/06 G01N33/53 G01N33/536 G01N33/543		
CPC分类号	A61K2039/505 C07K16/2827 C12Q1/6886 C12Q2600/106 C12Q2600/158 G01N33/57423 G01N2800/52 A61P11/00 A61P35/00 A61P43/00 C07K2317/76 G01N2333/70532		
FI分类号	A61K45/00.ZNA C12Q1/02 C12Q1/68.A C07K16/18 C07K19/00 A61P11/00 A61P35/00 A61P43/00.111 A61K39/395.T A61K39/395.E A61K45/06 G01N33/53.D G01N33/53.Y G01N33/536.D G01N33/543.597		
F-TERM分类号	4B063/QA20 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QQ79 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR48 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX01 4C084/AA17 4C084/AA19 4C084/AA20 4C084/MA16 4C084/MA56 4C084/MA59 4C084/MA66 4C084/NA06 4C084/ZA591 4C084/ZA592 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZC411 4C084/ZC412 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB01 4C085/BB11 4C085/BB33 4C085/BB34 4C085/BB35 4C085/BB36 4C085/BB37 4C085/BB41 4C085/BB42 4C085/BB43 4C085/CC02 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG06 4C085/GG10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045/DA75 4H045/EA20 4H045/EA50		
优先权	62/160561 2015-05-12 US 62/168700 2015-05-29 US		
其他公开文献	JP2018520996A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)
 本发明提供了用于癌症例如非小细胞肺癌 (NSCLC) 的治疗和诊断方法和组合物。 本发明提供了治疗NSCLC的方法，确定患有NSCLC的患者是否可能对包含PD-L1轴结合拮抗剂的治疗反应的方法，预测患有NSCLC的患者对包括PD-L1轴的治疗的反应性的方法 结合拮抗剂，以及基于本发明生物标志物的表达水平 (例如，肿瘤细胞和/或肿瘤浸润免疫细胞中PD-L1表达水平) 为患有NSCLC的患者选择疗法的方法。

(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2018-520996 (P2018-520996A) (43) 公表日 平成30年8月2日 (2018. 8. 2)
(51) Int. Cl. A61K 45/00 (2006.01) C12Q 1/02 (2006.01) C12Q 1/68 (2018.01) C07K 16/18 (2006.01) C07K 19/00 (2006.01)	FI A61K 45/00 ZNA C12Q 1/02 C12Q 1/68 A C07K 16/18 C07K 19/00	テーマコード (参考) 4B063 4C084 4C085 4H045
(21) 出願番号 特願2017-558454 (P2017-558454)	(71) 出願人 509012625	
(86) (22) 出願日 平成28年5月12日 (2016. 5. 12)	ジェネンテック、 インコーポレイテッド	
(85) 翻訳文提出日 平成29年11月7日 (2017. 11. 7)	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	
(86) 国際出願番号 PCT/US2016/032112	ウェイ 1	
(87) 国際公開番号 W02016/183326	110002077	
(87) 国際公開日 平成28年11月17日 (2016. 11. 17)	(74) 代理人 園田・小林特許業務法人	
(31) 優先権主張番号 62/160, 561	コワネッツ、 マルチン	
(32) 優先日 平成27年5月12日 (2015. 5. 12)	アメリカ合衆国 カリフォルニア 940	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	80-4990, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1	
(31) 優先権主張番号 62/168, 700	Fターム (参考) 4B063 QA20 QQ02 QQ08 QQ42 QQ52	
(32) 優先日 平成27年5月29日 (2015. 5. 29)	QQ79 QR32 QR35 QR48 QR55	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	QR62 QR72 QR77 QS25 QS34	
	QS36 QX01	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌のための治療方法及び診断方法