

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-528268
(P2020-528268A)

(43) 公表日 令和2年9月24日(2020.9.24)

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 1 2 Q 1/6804 (2018.01) C 1 2 Q 1/6804 Z 4 B 0 6 3

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 95 頁)

(21) 出願番号 特願2019-569239 (P2019-569239)
(86) (22) 出願日 平成30年6月12日 (2018.6.12)
(85) 翻訳文提出日 令和2年2月6日 (2020.2.6)
(86) 国際出願番号 PCT/US2018/037018
(87) 国際公開番号 WO2018/231772
(87) 国際公開日 平成30年12月20日 (2018.12.20)
(31) 優先権主張番号 62/598,440
(32) 優先日 平成29年12月13日 (2017.12.13)
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)
(31) 優先権主張番号 62/518,787
(32) 優先日 平成29年6月13日 (2017.6.13)
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 519434813
ボストンジーン コーポレイション
BostonGene Corporation
アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2
453 ウォルサム ソーヤー・ロード
95 スイート 500
95 Sawyer Rd. Suite
500 Waltham, Massa
chusetts 02453 Unit
ed States of Americ
a
(74) 代理人 100108453
弁理士 村山 靖彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫チェックポイント遮断療法に対するレスポンドー及び非レスポンドーを特定するためのシステム及び方法

(57) 【要約】

対象が、免疫チェックポイント遮断療法に応答する可能性が高いのかどうかを決定するための技法。技法は、対象についての発現データを得る工程、発現データを使用して、BRAF、ACVR1B、MPR1P、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPR1P、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる予測因子遺伝子の組から選択される少なくとも3つの遺伝子について、対象の発現レベルを決定する工程;並びに決定された発現レベルと、複数の対象の複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを使用してトレーニングされた統計学的モデルとを使用して、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に応答する可能性が高いのかどうかを決定する工程を含む。

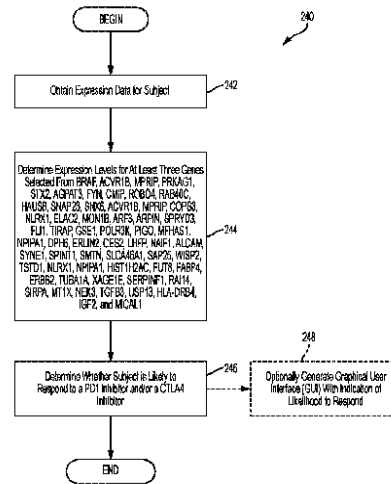


FIG. 2C

【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサと、
 少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサにより実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、

チェックポイント遮断療法に対するレスポンドと、チェックポイント遮断療法に対する非レスポンドとを有する複数の対象の中の各対象について、複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを得る工程；

発現データを使用して、複数の遺伝子について、レスポンドと非レスポンドとの発現レベルの差を決定する工程；

決定された発現レベルの差を使用して、複数の遺伝子内のチェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポンドと非レスポンドとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む、チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程；

発現データを使用して、チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする工程であって、

遺伝子のサブセットのうちの少なくとも一部を、予測因子の遺伝子組として特定して、統計学的モデルに組み入れること；及び

発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定すること

を含む、トレーニングする工程；

さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程；並びに

さらなる発現データ及び統計学的モデルを使用して、さらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に反応する可能性が高いのか、及び/又はさらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に反応する可能性が高くないのかを決定する工程

を実施させる、プロセッサ実行可能な命令を格納する少なくとも1つの非一過性コンピュータ読み取り可能な記憶媒体と

を含むシステム。

【請求項2】

発現データが、RNA発現データ、DNA発現データ、又はタンパク質発現データである、請求項1に記載のシステム。

【請求項3】

統計学的モデルをトレーニングする工程が、複数の回帰変数を有する一般化線形モデルをトレーニングすることを含み、複数の回帰変数が、予測因子の遺伝子組の各々の回帰変数を含む、請求項1又は2に記載のシステム。

【請求項4】

統計学的モデルをトレーニングする工程が、複数の回帰変数を有するロジスティック回帰モデルをトレーニングすることを含み、複数の回帰変数が、予測因子の遺伝子組の各々の回帰変数を含む、請求項1又は請求項1から3のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項5】

ロジスティック回帰モデルが、複数の回帰変数について、それぞれの複数の重みを含み、統計学的モデルのパラメータを推定することが、

複数の対象についての発現データと、複数の対象のうちのどの対象が、チェックポイント遮断療法に反応したのか、及び/又は複数の対象のうちのどの対象が、チェックポイント遮断療法に反応しなかったのかを指し示す情報とを使用して、複数の重みを推定すること

を含む、請求項4に記載のシステム。

【請求項6】

統計学的モデルをトレーニングする工程が、それぞれの遺伝子の回帰変数を統計学的モ

10

20

30

40

50

デルへと反復的に追加することを含む、請求項1又は請求項1から5のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項7】

回帰変数を反復的に追加することが、
 遺伝子のサブセット内の候補遺伝子を特定すること；
 現行の統計学的モデルを、候補遺伝子の回帰変数を用いて増強して、増強型統計学的モデルを得ること；
 増強型統計学的モデルの性能を査定すること；及び
 候補遺伝子の回帰変数を、性能を査定した結果に基づき現行の統計学的モデルへと追加することを決定すること
 を含む、請求項6に記載のシステム。

10

【請求項8】

増強型統計学的モデルの性能を査定することが、受信者動作特性曲線下面積(ROC AUC)統計を得ることを含む、請求項7に記載のシステム。

【請求項9】

チェックポイント遮断療法が、PD1阻害剤及びCTLA4阻害剤からなる群から選択される、請求項1又は請求項1から8のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項10】

PD1阻害剤が、PD1、PDL1、及び/又はPDL2を阻害する分子である、請求項9に記載のシステム。

20

【請求項11】

PD1、PDL1、及び/又はPDL2を阻害する分子が、抗体又はその抗原結合性断片である、請求項10に記載のシステム。

【請求項12】

PD1、PDL1、及び/又はPDL2を阻害する分子が、アゼトリズムブ、アベルマブ、ツルバルマブ、ニボルマブ、ペムプロリズムブ、ピジリズムブ、BGB-A317、BMS-936559、又はこれらの類似体、誘導体、断片、若しくは塩である、請求項9又は請求項1から11のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項13】

CTLA4阻害剤が、CTLA4を阻害する分子である、請求項9に記載のシステム。

30

【請求項14】

CTLA4を阻害する分子が、抗体又はその抗原結合性断片である、請求項13に記載のシステム。

【請求項15】

CTLA4を阻害する分子が、イピリズムブ又はトレメリムマブである、請求項13又は請求項1から14のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項16】

統計学的モデルをトレーニングする工程が、複数の回帰変数を有する一般化線形モデルをトレーニングすることを含み、複数の回帰変数の各々が、予測因子の遺伝子組のメンバーのそれぞれの対についての遺伝子の対の比を表す、請求項1又は請求項1から15のいずれか一項に記載のシステム。

40

【請求項17】

統計学的モデルをトレーニングする工程が、複数の回帰変数を有するロジスティック回帰モデルをトレーニングすることを含み、複数の回帰変数の各々が、予測因子の遺伝子組のメンバーのそれぞれの対についての遺伝子の対の比を表す、請求項1又は請求項1から16のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項18】

ロジスティック回帰モデルが、複数の回帰変数について、それぞれの複数の重みを含み、統計学的モデルのパラメータを推定することが、
 複数の対象についての発現データと、複数の対象のうちどの対象が、チェックポイン

50

ト遮断療法に応答したのか、及び/又は複数の対象のうちどの対象が、チェックポイント遮断療法に応答しなかったのかを指し示す情報とを使用して、複数の重みを推定すること

を含む、請求項17に記載のシステム。

【請求項19】

統計学的モデルをトレーニングする工程が、それぞれの遺伝子の回帰変数を統計学的モデルへと反復的に追加することを含む、請求項18又は請求項1から18のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項20】

回帰変数を反復的に追加することが、
遺伝子のサブセット内の候補遺伝子を特定すること；
現行の統計学的モデルを、候補遺伝子の回帰変数を用いて増強して、増強型統計学的モデルを得ること；

増強型統計学的モデルの性能を査定すること；及び
候補遺伝子の回帰変数を、性能を査定した結果に基づき現行の統計学的モデルへと追加することを決定すること

を含む、請求項19に記載のシステム。

【請求項21】

増強型統計学的モデルの性能を査定することが、受信者動作特性曲線下面積(ROC AUC)統計を得ること

を含む、請求項20に記載のシステム。

【請求項22】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1から選択される、請求項1又は請求項1から21のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項23】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1から選択される、請求項22又は請求項1から22のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項24】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、RAI14、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、及びSNX6を含む、請求項22又は請求項1から23のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項25】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、RAI14、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、及びSNX6からなる、請求項22又は請求項1から24のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項26】

第1の従属変数の組が、BRAF:RAI14、ACVR1B:MPRIIP、ACVR1B:COPS3、PRKAG1:STX2、NLRX1:ELAC2、MON1B:STX2、ARF3:MPRIIP、ARPIN:MPRIIP、SPRYD3:FLI1、TIRAP:MPRIIP、GSE1:RAI14、POLR3K:HAUS8、RAB40C:HAUS8、PIGO:MPRIIP、MFHAS1:USP13、GSE1:NPIPA1、DPH6:STX2、ERLIN2:RAI14、CES2:LHFP、及びNAIF1:HAUS8から選択される少なくとも2つの比を含む、請求項22又は請求項1から25のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項27】

10

20

30

40

50

第1の従属変数の組が、MON1B:STX2、FAM234A:LIN37、DPH6:STX2、BRAF:RAI14、ADCK2:C14ORF80、POLR3K:HAUS8、URB1:TMEM181、GCLC:NEK3、RAB40C:HAUS8、NLRX1:ELAC2、CMIP:ROBO4、NXT2:FBXO5、EIF3H:NEK3、EHHADH:SNX6、DMTN:RASD1、SLC46A1:RBM8A、ACVR1B:GT F2H2、NPEPPS:HDAC2、CXCL16:BASP1、MFHAS1:DYRK3、ACVR1B:USP13、DPH6:C14ORF166、CE S2:LHFP、ACVR1B:DCP1B、NAIF1:HDGFRP2、ABCC1:TRIO、GPR107:STX2、ZDHC7:USP13、PRK AG1:TSEN2、PC:HAUS8、LRBA:CEP192、POM121C:CNPY4、KAT14:SETD5、SLC35A5:SNX6、ATP6 V1A:GTDC1、TXNL4B:AKAP8L、SLC36A1:HAUS8、PSAP:SH3BP5、CMIP:OLFML2B、TATDN3:NEK3、TASP1:DDX5、SDC4:FUT8、TMEM254:COPS3、ARF3:MPRIP、SLC46A1:PMF1-BGLAP、ATP6V1A:FBXO30、MFHAS1:C2CD5、ERAP1:SYNE1、F11R:FYN、RCHY1:RNF146、ATP6V1A:PDCD5、ACVR1B:ELAC2、CLN3:HAUS8、NAIF1:HAUS8、PRKAG1:SOCS4、HNRNP2:USP13、TPD52:MTRF1L、ACVR 1B:C14ORF80、IST1:NPIPA1、DPH6:TCEAL1、CSNK2A1:MRGBP、CXCL16:FILIP1L、AGK:USP13、MYO18A:FYN、SIRPA:FLII、C16ORF58:FLII、TRIM11:AKAP8L、MFHAS1:DMPK、JMJD8:AKAP8 L、DIAPH1:SYNE1、BCKDHA:HAUS8、TMEM254:PSMC5、ACVR1B:HTRA2、MON1B:SYNE1、DCAKD:P MF1-BGLAP、VWA5A:RASD1、TPD52:TRA2A、ZMIZ1:STX2、NUB1:C2CD5、GSE1:RAI14、AGFG1:S TX2、NXT2:TRA2A、ACSS1:NPIPA5、FBXW8:USP13、CMIP:TRIO、AGPAT3:FYN、PSMF1:PTOV1、CREG1:TARS、SLC46A1:CEP131、SIRPA:SERPINF1、DNAJA2:HDAC2、ERLIN2:RAI14、FAM234A: ZNF428、CHMP1A:LIN37、FAM110A:TCF7、ACVR1B:COPS3、GSE1:DDX11、CREG1:ARFGAP3、BRP F3:USP13、MFHAS1:USP13、LAMP1:MAPK7、ACSS1:PMF1-BGLAP、SUFU:TRIO、ARF3:DAD1、NLR X1:TRA2A、NLRX1:SLC39A13、CMIP:SH3BP5、PIIF:HAUS8、ANKRD13A:SOCS4、F8:SYNE1、ATP 6V1A:USP48、ACVR1B:MPRIP、TMEM141:HAUS8、TIRAP:MPRIP、ZDHC12:HAUS8、SLC46A1:MED 9、MFHAS1:NCAPD2、ERBB2:CENPL、JMJD7:PQBP1、PHKG2:AKAP8L、SLC36A1:SLC26A6、ATP6V 1A:SPDL1、DCTN5:CEP89、IPPK:STX2、LAMB3:ADM、ARPIN:MPRIP、SLC46A1:FYN、ACVR1B:LT V1、GDE1:ZNF576、DMTN:GFPT2、LCMT2:RDH11、ACVR1B:CCDC66、ACVR1B:NEK3、SEC24B:MAP 3K7、ZNF764:AKAP8L、CHMP1A:HAUS8、PIGO:USP13、ARF3:MAPK7、GSE1:CCDC66、ACVR1B:ME TTL17、C20ORF196:HAUS8、ARF3:CBY1、BRPF3:MPRIP、SLC46A1:PSMC5、CMTR2:MAP3K7、TAS P1:CCDC66、BRPF3:PIP5K1A、PIGO:FLII、MYO18A:ACIN1、PSMF1:AKAP8L、FBXW11:LTV1、CX CL16:ADAMTS2、SPRYD3:FLII、DPH6:FRA10AC1、PDXK:HAUS8、ACVR1B:WDR45B、MON1B:SMIM1 OL1、LAT:PRRX1、WDR24:AKAP8L、EHHADH:CCDC174、ACVR1B:CEP89、MFHAS1:ODF2、ALDH6A1 :GOPC、GSE1:NBP14、EHHADH:MEX3C、BRPF3:STX2、EHHADH:GTF2H2、PIGO:MPRIP、PRKAG1: STX2、EHHADH:SMIM10L1、SLC36A1:SH3PXD2A、ADCK2:STX2、SORD:PDCD5、ACVR1B:LLGL1、L 30 AMTOR3:ZNF644、PIM1:MICAL2、CREG1:NPIPA1、GSE1:NPIPA1、PRR13:HAUS8、WDR55:RAD1、CMIP:NID2、DIAPH1:TARS、SNAP23:SNX6、GSE1:TSPYL2、C2ORF68:NPIPA1、MFHAS1:TRIO、D PH6:CGRRF1、KIF13B:STX2、PTK2B:TCF7、ATP2A2:STX2、ANKS1A:USP13、JRK:NEK3、LRBA:D DX5、IDH2:HAUS8、CCNF:HAUS8、CMIP:CHN1、STAU2:STX2、ACSS1:LHFP、GSR:STX2、IGF2R: FYN、CXCL16:ACVRL1から選択される少なくとも2つの比を含む、請求項26又は請求項1から 26のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 28】

第1の従属変数の組が、比:BRAF:RAI14、PRKAG1:STX2、AGPAT3:FYN、CMIP:ROBO4、RAB40 C:HAUS8、SNAP23:SNX6からなる、請求項26又は請求項1から27のいずれか一項に記載のシ ステム。

【請求項 29】

第1の従属変数の組が、少なくとも3つの比、少なくとも4つの比、少なくとも5つの比、 又は少なくとも6つの比を含む、請求項22又は請求項1から28のいずれか一項に記載のシス テム。

【請求項 30】

予測因子の遺伝子組が、BRAF、ACVR1B、MPRIP、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、RO BO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF 3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、S 50

IRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる遺伝子の群のうちの少なくとも8つを含む、請求項1又は請求項1から29のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項31】

予測因子の遺伝子組が、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる遺伝子の群のうちの少なくとも11を含む、請求項1又は請求項1から30のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項32】

予測因子の遺伝子組が、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1を含む、請求項31に記載のシステム。

【請求項33】

予測因子の遺伝子組が、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる、請求項31に記載のシステム。

【請求項34】

発現データが、以下の技法:全トランスクリプトーム配列決定及びmRNA配列決定のうちの1又は複数を使用して得られる、請求項1又は請求項1から33のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項35】

使用者へと、さらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高いのか、及び/又はさらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高くないのかについての出力をもたらすことを更に含む、請求項1又は請求項1から34のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項36】

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサにより実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、

チェックポイント遮断療法に対するレスポンドと、チェックポイント遮断療法に対する非レスポンドとを有する複数の対象の中の各対象について、複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを得る工程;

発現データを使用して、複数の遺伝子について、レスポンドと、非レスポンドとの発現レベルの差違を決定する工程;

決定された発現レベルの差違を使用して、複数の遺伝子内のチェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポンドと非レスポンドとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む、チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程;

発現データを使用して、チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする工程であって、

遺伝子のサブセットのうちの少なくとも一部を、予測因子の遺伝子組として特定して、統計学的モデルに組み入れること;及び

発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定することを含む、トレーニングする工程;

さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程;並びに

さらなる発現データ及び統計学的モデルを使用して、さらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高いのか、及び/又はさらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高くないのかを決定する工程を実施させる、プロセッサ実行可能な命令を格納する少なくとも1つの非一過性コンピ

10

20

30

40

50

ユーザ読取り可能な記憶媒体。

【請求項 37】

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して、

チェックポイント遮断療法に対するレスポンドーと、チェックポイント遮断療法に対する非レスポンドーとを有する複数の対象の中の各対象について、複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを得る工程；

発現データを使用して、複数の遺伝子について、レスポンドーと非レスポンドーとの発現レベルの差違を決定する工程；

決定された発現レベルの差違を使用して、複数の遺伝子内のチェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポンドーと非レスポンドーとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む、チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程；

10

発現データを使用して、チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする工程であって、

遺伝子のサブセットのうちの少なくとも一部を、予測因子の遺伝子組として特定して、統計学的モデルに組み入れること；及び

発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定すること

を含む、トレーニングする工程；

20

さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程；並びに

さらなる発現データ及び統計学的モデルを使用して、さらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高いのか、及び/又はさらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高くないのかを決定する工程

を実施する工程

を含む方法。

【請求項 38】

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサと、

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサにより実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、

30

チェックポイント遮断療法に対するレスポンドーと、チェックポイント遮断療法に対する非レスポンドーとを有する複数の対象の中の各対象について、複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを得る工程；

発現データを使用して、複数の遺伝子について、レスポンドーと非レスポンドーとの発現レベルの差違を決定する工程；

決定された発現レベルの差違を使用して、複数の遺伝子内のチェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポンドーと非レスポンドーとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む、チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程；

40

発現データを使用して、チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする工程であって、

予測因子の遺伝子組を特定して、統計学的モデルに組み入れること；

発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定すること；及び

統計学的モデルを格納すること

を含む、トレーニングする工程

を実施させる、プロセッサ実行可能な命令を格納する少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体と

を含むシステム。

50

【請求項 39】

さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程;並びに

さらなる発現データ及び統計学的モデルを使用して、さらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高いのか、及び/又はさらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高くないのかを決定する工程を更に含む、請求項38又は請求項1から38のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 40】

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサと、

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサにより実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、

統計学的モデルにアクセスする工程であって、統計学的モデルが、

チェックポイント遮断療法に対するレスポンドーと、チェックポイント遮断療法に対する非レスポンドーとを有する複数の対象の中の各対象について、複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを得る工程;

発現データを使用して、複数の遺伝子について、レスポンドーと非レスポンドーとの発現レベルの差違を決定する工程;

決定された発現レベルの差違を使用して、複数の遺伝子内のチェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポンドーと非レスポンドーとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む、チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程;

発現データを使用して、チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする工程であって、

遺伝子のサブセットのうちの少なくとも一部を、予測因子の遺伝子組として特定して、統計学的モデルに組み入れること;及び

発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定すること

を含む、トレーニングする工程

により得られた、工程;

さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程;並びに

さらなる発現データ及び統計学的モデルを使用して、さらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高いのか、及び/又はさらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高くないのかを決定する工程を実施させる、プロセッサ実行可能な命令を格納する少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体とを含むシステム。

【請求項 41】

対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高いのかどうかを決定するための方法であって、

対象についての発現データを得る工程;

発現データを使用して、BRAF、ACVR1B、MPRIP、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPI1、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる予測因子遺伝子の組から選択される少なくとも3つの遺伝子について、対象における発現レベルを決定する工程;並びに

決定された発現レベルと、複数の対象の複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを使用してトレーニングされた統計学的モデルとを使用して、対象が、チェックポイン

10

20

30

40

50

ト遮断療法に応答する可能性が高いのかどうかを決定する工程を含み、チェックポイント遮断療法が、PD1阻害剤及び/又はCTLA4阻害剤である、方法。

【請求項 4 2】

発現データを使用して、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、少なくとも7つの遺伝子、少なくとも8つの遺伝子、少なくとも9つの遺伝子、又は少なくとも10の遺伝子の発現レベルを決定する、請求項41に記載の方法。

【請求項 4 3】

発現データが、RNA発現データ、DNA発現データ、又はタンパク質発現データである、請求項41又は請求項1から42のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1から選択される、請求項41又は請求項1から43のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 5】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1から選択される、請求項44又は請求項1から44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、RAI14、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、及びSNX6を含む、請求項44又は請求項1から45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、RAI14、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、及びSNX6からなる、請求項44又は請求項1から46のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 8】

第1の従属変数の組が、BRAF:RAI14、ACVR1B:MPRIIP、ACVR1B:COPS3、PRKAG1:STX2、NLRX1:ELAC2、MON1B:STX2、ARF3:MPRIIP、ARPIN:MPRIIP、SPRYD3:FLI1、TIRAP:MPRIIP、GSE1:RAI14、POLR3K:HAUS8、RAB40C:HAUS8、PIGO:MPRIIP、MFHAS1:USP13、GSE1:NPIPA1、DPH6:STX2、ERLIN2:RAI14、CES2:LHFP、及びNAIF1:HAUS8から選択される少なくとも2つの比を含む、請求項44又は請求項1から47のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 9】

第1の従属変数の組が、MON1B:STX2、FAM234A:LIN37、DPH6:STX2、BRAF:RAI14、ADCK2:C14ORF80、POLR3K:HAUS8、URB1:TMEM181、GCLC:NEK3、RAB40C:HAUS8、NLRX1:ELAC2、CMIP:ROBO4、NXT2:FBXO5、EIF3H:NEK3、EHHADH:SNX6、DMTN:RASD1、SLC46A1:RBM8A、ACVR1B:GTF2H2、NPEPPS:HDAC2、CXCL16:BASP1、MFHAS1:DYRK3、ACVR1B:USP13、DPH6:C14ORF166、CES2:LHFP、ACVR1B:DCP1B、NAIF1:HDGFRP2、ABCC1:TRIO、GPR107:STX2、ZDHC7:USP13、PRKAG1:TSEN2、PC:HAUS8、LRBA:CEP192、POM121C:CNPY4、KAT14:SETD5、SLC35A5:SNX6、ATP6V1A:GTDC1、TXNL4B:AKAP8L、SLC36A1:HAUS8、PSAP:SH3BP5、CMIP:OLFML2B、TATDN3:NEK3、TASP1:DDX5、SDC4:FUT8、TMEM254:COPS3、ARF3:MPRIIP、SLC46A1:PMF1-BGLAP、ATP6V1A:FBXO30、MFHAS1:C2CD5、ERAP1:SYNE1、F11R:FYN、RCHY1:RNF146、ATP6V1A:PDCD5、ACVR1B:ELAC2、CLN3:HAUS8、NAIF1:HAUS8、PRKAG1:SOCS4、HNRNP2:USP13、TPD52:MTRF1L、ACVR1B:C14ORF80、IST1:NPIPA1、DPH6:TCEAL1、CSNK2A1:MRGBP、CXCL16:FILIP1L、AGK:USP13、MYO18A:FYN、SIRPA:FLII、C16ORF58:FLII、TRIM11:AKAP8L、MFHAS1:DMPK、JMJD8:AKAP8

10

20

30

40

50

L、DIAPH1:SYNE1、BCKDHA:HAUS8、TMEM254:PSMC5、ACVR1B:HTRA2、MON1B:SYNE1、DCAKD:P
 MF1-BGLAP、VWA5A:RASD1、TPD52:TRA2A、ZMIZ1:STX2、NUB1:C2CD5、GSE1:RAI14、AGFG1:S
 TX2、NXT2:TRA2A、ACSS1:NPIPA5、FBXW8:USP13、CMIP:TRIO、AGPAT3:FYN、PSMF1:PTOV1、
 CREG1:TARS、SLC46A1:CEP131、SIRPA:SERPINF1、DNAJA2:HDAC2、ERLIN2:RAI14、FAM234A:
 ZNF428、CHMP1A:LIN37、FAM110A:TCF7、ACVR1B:COPS3、GSE1:DDX11、CREG1:ARFGAP3、BRP
 F3:USP13、MFHAS1:USP13、LAMP1:MAPK7、ACSS1:PMF1-BGLAP、SUFU:TRIO、ARF3:DAD1、NLR
 X1:TRA2A、NLRX1:SLC39A13、CMIP:SH3BP5、PIIF:HAUS8、ANKRD13A:SOCS4、F8:SYNE1、ATP
 6V1A:USP48、ACVR1B:MPRIP、TMEM141:HAUS8、TIRAP:MPRIP、ZDHC12:HAUS8、SLC46A1:MED
 9、MFHAS1:NCAPD2、ERBB2:CENPL、JMJD7:PQBP1、PHKG2:AKAP8L、SLC36A1:SLC26A6、ATP6V
 1A:SPDL1、DCTN5:CEP89、IPPK:STX2、LAMB3:ADM、ARPIN:MPRIP、SLC46A1:FYN、ACVR1B:LT
 V1、GDE1:ZNF576、DMTN:GFPT2、LCMT2:RDH11、ACVR1B:CCDC66、ACVR1B:NEK3、SEC24B:MAP
 3K7、ZNF764:AKAP8L、CHMP1A:HAUS8、PIGO:USP13、ARF3:MAPK7、GSE1:CCDC66、ACVR1B:ME
 TTL17、C20ORF196:HAUS8、ARF3:CBY1、BRPF3:MPRIP、SLC46A1:PSMC5、CMTR2:MAP3K7、TAS
 P1:CCDC66、BRPF3:PIP5K1A、PIGO:FLI1、MYO18A:ACIN1、PSMF1:AKAP8L、FBXW11:LTV1、CX
 CL16:ADAMTS2、SPRYD3:FLI1、DPH6:FRA10AC1、PDXK:HAUS8、ACVR1B:WDR45B、MON1B:SMIM1
 0L1、LAT:PRRX1、WDR24:AKAP8L、EHHADH:CCDC174、ACVR1B:CEP89、MFHAS1:ODF2、ALDH6A1
 :GOPC、GSE1:NBPF14、EHHADH:MEX3C、BRPF3:STX2、EHHADH:GTF2H2、PIGO:MPRIP、PRKAG1:
 STX2、EHHADH:SMIM10L1、SLC36A1:SH3PXD2A、ADCK2:STX2、SORD:PDCD5、ACVR1B:LLGL1、L
 AMTOR3:ZNF644、PIM1:MICAL2、CREG1:NPIPA1、GSE1:NPIPA1、PRR13:HAUS8、WDR55:RAD1、
 CMIP:NID2、DIAPH1:TARS、SNAP23:SNX6、GSE1:TSPYL2、C20ORF68:NPIPA1、MFHAS1:TRIO、D
 PH6:CGRRF1、KIF13B:STX2、PTK2B:TCF7、ATP2A2:STX2、ANKS1A:USP13、JRK:NEK3、LRBA:D
 DX5、IDH2:HAUS8、CCNF:HAUS8、CMIP:CHN1、STAU2:STX2、ACSS1:LHFP、GSR:STX2、IGF2R:
 FYN、CXCL16:ACVRL1から選択される少なくとも2つの比を含む、請求項44又は請求項1から
 48のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項50】

第1の従属変数の組が、比:BRAF:RAI14、PRKAG1:STX2、AGPAT3:FYN、CMIP:ROBO4、RAB40
 C:HAUS8、SNAP23:SNX6からなる、請求項44又は請求項1から49のいずれか一項に記載の方
 法。

【請求項51】

第1の従属変数の組が、少なくとも3つの比、少なくとも4つの比、少なくとも5つの比、
 又は少なくとも6つの比を含む、請求項44又は請求項1から50のいずれか一項に記載の方法
 。

【請求項52】

発現データを使用して、BRAF、ACVR1B、MPRIP、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、RO
 BO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF
 3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2
 、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、
 NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、S
 IRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる群から少なくと
 も8つの遺伝子について、対象における発現レベルを決定する、請求項41に記載の方法。

【請求項53】

発現データを使用して、BRAF、ACVR1B、MPRIP、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、RO
 BO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF
 3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2
 、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、
 NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、S
 IRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる群から少なくと
 も11の遺伝子について、対象における発現レベルを決定する、請求項41又は請求項1から5
 2のいずれか一項に記載の方法。

【請求項54】

PD1阻害剤、CTLA4阻害剤、又はPD1阻害剤及びCTLA4阻害剤を投与する工程を更に含む、請求項41又は請求項1から53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項55】

統計学的モデルが、一般化線形モデルを含む、請求項41又は請求項1から54のいずれか一項に記載の方法。

【請求項56】

統計学的モデルが、ロジスティック回帰モデルを含む、請求項41又は請求項1から55のいずれか一項に記載の方法。

【請求項57】

統計学的モデルをトレーニングする工程が、複数の回帰変数を有する一般化線形モデルをトレーニングすることを含み、複数の回帰変数の各々が、予測因子の遺伝子組のメンバーのそれぞれの対についての遺伝子の対の比を表す、請求項41又は請求項1から56のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項58】

統計学的モデルをトレーニングする工程が、複数の回帰変数を有するロジスティック回帰モデルをトレーニングすることを含み、複数の回帰変数の各々が、予測因子の遺伝子組のメンバーのそれぞれの対についての遺伝子の対の比を表す、請求項41又は請求項1から57のいずれか一項に記載の方法。

【請求項59】

ロジスティック回帰モデルが、複数の回帰変数について、それぞれの複数の重みを含み、統計学的モデルのパラメータを推定することが、

20

複数の対象についての発現データと、複数の対象のうちどの対象が、チェックポイント遮断療法に应答したのか、及び/又は複数の対象のうちどの対象が、チェックポイント遮断療法に应答しなかったのかを指し示す情報とを使用して、複数の重みを推定することを含む、請求項58に記載の方法。

【請求項60】

統計学的モデルをトレーニングする工程が、少なくとも部分的に、

遺伝子のサブセット内の候補遺伝子を特定すること；

現行の統計学的モデルを、候補遺伝子の回帰変数を用いて増強して、増強型統計学的モデルを得ること；

30

増強型統計学的モデルの性能を査定すること；及び

候補遺伝子の回帰変数を、性能を査定した結果に基づき現行の統計学的モデルへと追加することを決定すること

により、それぞれの遺伝子の回帰変数を統計学的モデルへと反復的に追加することを含む、請求項58又は請求項1から59のいずれか一項に記載の方法。

【請求項61】

対象が、黒色腫を有する、請求項41又は請求項1から60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項62】

使用者へと、対象が、チェックポイント遮断療法に应答する可能性が高いのかどうかについての指標を提供する工程を更に含む、請求項41又は請求項1から61のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項63】

対象が、チェックポイント遮断療法に应答する可能性が高いのかどうかを決定するためのシステムであって、

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサと、

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサにより実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、

対象についての発現データを得る工程；

発現データを使用して、BRAF、ACVR1B、MPRIP、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、

50

ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる予測因子遺伝子の組から選択される少なくとも3つの遺伝子について、対象における発現レベルを決定する工程;並びに

決定された発現レベルと、複数の対象の複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを使用してトレーニングされた統計学的モデルとを使用して、対象が、チェックポイント遮断療法に应答する可能性が高いのかどうかを決定する工程

を実施させる、プロセッサ-実行可能な命令を格納する少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体と

を含み、チェックポイント遮断療法が、PD1阻害剤及び/又はCTLA4阻害剤である、システム。

【請求項64】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1から選択される、請求項63に記載のシステム。

【請求項65】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、RAI14、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、及びSNX6からなる、請求項64又は請求項1から64のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項66】

第1の従属変数の組が、BRAF:RAI14、ACVR1B:MPRIP、ACVR1B:COPS3、PRKAG1:STX2、NLRX1:ELAC2、MON1B:STX2、ARF3:MPRIP、ARPIN:MPRIP、SPRYD3:FLI1、TIRAP:MPRIP、GSE1:RAI14、POLR3K:HAUS8、RAB40C:HAUS8、PIGO:MPRIP、MFHAS1:USP13、GSE1:NPIPA1、DPH6:STX2、ERLIN2:RAI14、CES2:LHFP、及びNAIF1:HAUS8から選択される少なくとも2つの比を含む、請求項64又は請求項1から65のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項67】

第1の従属変数の組が、MON1B:STX2、FAM234A:LIN37、DPH6:STX2、BRAF:RAI14、ADCK2:C14ORF80、POLR3K:HAUS8、URB1:TMEM181、GCLC:NEK3、RAB40C:HAUS8、NLRX1:ELAC2、CMIP:ROBO4、NXT2:FBXO5、EIF3H:NEK3、EHHADH:SNX6、DMTN:RASD1、SLC46A1:RBM8A、ACVR1B:GTF2H2、NPEPPS:HDAC2、CXCL16:BASP1、MFHAS1:DYRK3、ACVR1B:USP13、DPH6:C14ORF166、CES2:LHFP、ACVR1B:DCP1B、NAIF1:HDGFRP2、ABCC1:TRIO、GPR107:STX2、ZDHHC7:USP13、PRKAG1:TSEN2、PC:HAUS8、LRBA:CEP192、POM121C:CNPY4、KAT14:SETD5、SLC35A5:SNX6、ATP6V1A:GTDC1、TXNL4B:AKAP8L、SLC36A1:HAUS8、PSAP:SH3BP5、CMIP:OLFML2B、TATDN3:NEK3、TASP1:DDX5、SDC4:FUT8、TMEM254:COPS3、ARF3:MPRIP、SLC46A1:PMF1-BGLAP、ATP6V1A:FBXO30、MFHAS1:C2CD5、ERAP1:SYNE1、F11R:FYN、RCHY1:RNF146、ATP6V1A:PDCD5、ACVR1B:ELAC2、CLN3:HAUS8、NAIF1:HAUS8、PRKAG1:SOCS4、HNRNPH2:USP13、TPD52:MTRF1L、ACVR1B:C14ORF80、IST1:NPIPA1、DPH6:TCEAL1、CSNK2A1:MRGBP、CXCL16:FILIP1L、AGK:USP13、MYO18A:FYN、SIRPA:FLII、C16ORF58:FLII、TRIM11:AKAP8L、MFHAS1:DMPK、JMJD8:AKAP8L、DIAPH1:SYNE1、BCKDHA:HAUS8、TMEM254:PSMC5、ACVR1B:HTRA2、MON1B:SYNE1、DCAKD:PMF1-BGLAP、VWA5A:RASD1、TPD52:TRA2A、ZMIZ1:STX2、NUB1:C2CD5、GSE1:RAI14、AGFG1:STX2、NXT2:TRA2A、ACSS1:NPIPA5、FBXW8:USP13、CMIP:TRIO、AGPAT3:FYN、PSMF1:PTOV1、CREG1:TARS、SLC46A1:CEP131、SIRPA:SERPINF1、DNAJA2:HDAC2、ERLIN2:RAI14、FAM234A:ZNF428、CHMP1A:LIN37、FAM110A:TCF7、ACVR1B:COPS3、GSE1:DDX11、CREG1:ARFGAP3、BRP

10

20

30

40

50

F3:USP13、MFHAS1:USP13、LAMP1:MAPK7、ACSS1:PMF1-BGLAP、SUFU:TRIO、ARF3:DAD1、NLRX1:TRA2A、NLRX1:SLC39A13、CMIP:SH3BP5、PPIF:HAUS8、ANKRD13A:SOCS4、F8:SYNE1、ATP6V1A:USP48、ACVR1B:MPRIIP、TMEM141:HAUS8、TIRAP:MPRIIP、ZDHC12:HAUS8、SLC46A1:MED9、MFHAS1:NCAPD2、ERBB2:CENPL、JMJD7:PQBP1、PHKG2:AKAP8L、SLC36A1:SLC26A6、ATP6V1A:SPDL1、DCTN5:CEP89、IPPK:STX2、LAMB3:ADM、ARPIN:MPRIIP、SLC46A1:FYN、ACVR1B:LTV1、GDE1:ZNF576、DMTN:GFPT2、LCMT2:RDH11、ACVR1B:CCDC66、ACVR1B:NEK3、SEC24B:MAP3K7、ZNF764:AKAP8L、CHMP1A:HAUS8、PIGO:USP13、ARF3:MAPK7、GSE1:CCDC66、ACVR1B:ME-TTL17、C200RF196:HAUS8、ARF3:CBY1、BRPF3:MPRIIP、SLC46A1:PSMC5、CMTR2:MAP3K7、TASP1:CCDC66、BRPF3:PIP5K1A、PIGO:FLI1、MYO18A:ACIN1、PSMF1:AKAP8L、FBXW11:LTV1、CXCL16:ADAMTS2、SPRYD3:FLI1、DPH6:FRA10AC1、PDXK:HAUS8、ACVR1B:WDR45B、MON1B:SMIM10L1、LAT:PRRX1、WDR24:AKAP8L、EHHADH:CCDC174、ACVR1B:CEP89、MFHAS1:ODF2、ALDH6A1:GOPC、GSE1:NBPF14、EHHADH:MEX3C、BRPF3:STX2、EHHADH:GTF2H2、PIGO:MPRIIP、PRKAG1:STX2、EHHADH:SMIM10L1、SLC36A1:SH3PXD2A、ADCK2:STX2、SORD:PDCD5、ACVR1B:LLGL1、LAMTOR3:ZNF644、PIM1:MICAL2、CREG1:NPIPA1、GSE1:NPIPA1、PRR13:HAUS8、WDR55:RAD1、CMIP:NID2、DIAPH1:TARS、SNAP23:SNX6、GSE1:TSPYL2、C20RF68:NPIPA1、MFHAS1:TRIO、DPH6:CGRRF1、KIF13B:STX2、PTK2B:TCF7、ATP2A2:STX2、ANKS1A:USP13、JRK:NEK3、LRBA:DX5、IDH2:HAUS8、CCNF:HAUS8、CMIP:CHN1、STAU2:STX2、ACSS1:LHFP、GSR:STX2、IGF2R:FYN、CXCL16:ACVRL1から選択される少なくとも2つの比を含む、請求項64又は請求項1から66のいずれか一項に記載のシステム。

10

【請求項68】

20

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサにより実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、対象が、チェックポイント遮断療法に应答する可能性が高いのかどうかを決定するための方法であって、

対象についての発現データを得る工程；

発現データを使用して、BRAF、ACVR1B、MPRIIP、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる予測因子遺伝子の組から選択される少なくとも3つの遺伝子について、対象における発現レベルを決定する工程；並びに

30

決定された発現レベルと、複数の対象の複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを使用してトレーニングされた統計学的モデルとを使用して、対象が、チェックポイント遮断療法に应答する可能性が高いのかどうかを決定する工程

を含む方法を実施させる、プロセッサ実行可能な命令を格納する少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体であって、チェックポイント遮断療法が、PD1阻害剤及び/又はCTLA4阻害剤である、少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体。

【請求項69】

40

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1から選択される、請求項68に記載の少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体。

【請求項70】

第1の従属変数の組が、BRAF:RAI14、ACVR1B:MPRIIP、ACVR1B:COPS3、PRKAG1:STX2、NLRX

50

1:ELAC2、MON1B:STX2、ARF3:MPRIP、ARPIN:MPRIP、SPRYD3:FLI1、TIRAP:MPRIP、GSE1:RAI14、POLR3K:HAUS8、RAB40C:HAUS8、PIGO:MPRIP、MFHAS1:USP13、GSE1:NPIPA1、DPH6:STX2、ERLIN2:RAI14、CES2:LHFP、及びNAIF1:HAUS8から選択される少なくとも2つの比を含む、請求項69に記載の少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2017年6月13日に出願された「Systems and Methods for Identifying Cancer Treatments from Sequence Data」という名称の米国仮特許出願第62/518,787号及び2017年12月13日に出願された「Systems and Methods Identifying Cancer Treatments from Sequence Data」という名称の米国仮特許出願第62/598,440号の出願日の米国特許法第119条(e)に基づく利益を主張するものであり、これらの各々の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本明細書に記載される技術の態様は、例えば、対象の遺伝子発現データなどの対象特異的情報に基づき、対象(例えば、患者)が、免疫チェックポイント遮断療法に肯定的に反応する可能性が高いのか、肯定的に反応する可能性が高くないのかを予測することに関する。特に、本明細書に記載される技術についての一部の態様は、遺伝子発現データを使用して、免疫チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングすること、及びトレーニングされた統計学的モデルを使用して、対象を、免疫チェックポイント遮断療法に対するそれらの反応に関して「レスポnder」又は「非レスポnder」と特定することに関する。一部の実施形態では、統計学的モデルは、遺伝子対の、遺伝子発現レベルの比を表す変数を含み得る。

【背景技術】

【0003】

免疫チェックポイント遮断療法は、多様ながんタイプに対して、長期にわたる有効性を示しているが、これらの処置に反応するのは、患者のうちのサブセットに限られる。免疫チェックポイント遮断療法に反応する患者、並びに免疫チェックポイント遮断療法に反応しない患者を特定するための技法が必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】PCT公開第WO00/53211号

【特許文献2】米国特許第5,981,568号

【特許文献3】PCT公開第WO90/07936号

【特許文献4】PCT公開第WO94/03622号

【特許文献5】PCT公開第WO93/25698号

【特許文献6】PCT公開第WO93/25234号

【特許文献7】PCT公開第WO93/11230号

【特許文献8】PCT公開第WO93/10218号

【特許文献9】PCT公開第WO91/02805号

【特許文献10】米国特許第5,219,740号

【特許文献11】米国特許第4,777,127号

【特許文献12】英国特許第2,200,651号

【特許文献13】欧州特許第0345242号

【特許文献14】PCT公開第WO94/12649号

【特許文献15】PCT公開第WO93/03769号

【特許文献16】PCT公開第WO93/19191号

【特許文献17】PCT公開第WO94/28938号

- 【特許文献 1 8】PCT公開第WO95/11984号
- 【特許文献 1 9】PCT公開第WO95/00655号
- 【特許文献 2 0】米国特許第5,814,482号
- 【特許文献 2 1】PCT公開第WO95/07994号
- 【特許文献 2 2】PCT公開第WO96/17072号
- 【特許文献 2 3】PCT公開第WO95/30763号
- 【特許文献 2 4】PCT公開第WO97/42338号
- 【特許文献 2 5】PCT公開第WO90/11092号
- 【特許文献 2 6】米国特許第5,580,859号
- 【特許文献 2 7】米国特許第5,422,120号 10
- 【特許文献 2 8】PCT公開第WO95/13796号
- 【特許文献 2 9】PCT公開第WO94/23697号
- 【特許文献 3 0】PCT公開第WO91/14445号
- 【特許文献 3 1】欧州特許第0524968号
- 【非特許文献】
- 【0 0 0 5】
- 【非特許文献 1】de Wildtら、Eur J Immunol. 1996年;26巻(3号):629 ~ 39頁
- 【非特許文献 2】Findeisら、Trends Biotechnol.(1993)、11:202
- 【非特許文献 3】Chiouら、「Gene Therapeutics: Methods And Applications Of Direct Gene Transfer」(J. A. Wolff編)(1994) 20
- 【非特許文献 4】Wuら、J. Biol. Chem.(1988)、263:621
- 【非特許文献 5】Wuら、J. Biol. Chem.(1994)、269:542
- 【非特許文献 6】Zenkeら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA(1990)、87:3655
- 【非特許文献 7】Wuら、J. Biol. Chem.(1991)、266:338
- 【非特許文献 8】Jolly、Cancer Gene Therapy(1994)、1:51
- 【非特許文献 9】Kimura、Human Gene Therapy(1994)、5:845
- 【非特許文献 1 0】Connelly、Human Gene Therapy(1995)、1:185
- 【非特許文献 1 1】Kaplitt、Nature Genetics(1994)、6:148
- 【非特許文献 1 2】Curiel、Hum. Gene Ther.(1992)、3:147
- 【非特許文献 1 3】Wu、J. Biol. Chem. (1989) 264:16985 30
- 【非特許文献 1 4】Philip、Mol. Cell. Biol.(1994)、14:2411
- 【非特許文献 1 5】Woffendin、Proc. Natl. Acad. Sci.(1994)、91:1581
- 【発明の概要】
- 【課題を解決するための手段】
- 【0 0 0 6】
- 本明細書では、とりわけ、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に肯定的に应答する可能性が高いのか、肯定的に应答する可能性が高くないのかを決定するためのシステム及び方法が提供される。一部の実施形態では、このような情報は、グラフィカルユーザインターフェイス(GUI)における、使用者への出力である。
- 【0 0 0 7】 40
- 一部の実施形態では、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に対するレスポナーであるのか、非レスポナーであるのかを決定するためのシステム及び方法は、免疫チェックポイント遮断療法に対するレスポナーと、免疫チェックポイント遮断療法に対する非レスポナーとを有する複数の対象の中の各対象について発現データを得る工程、発現データを使用して、レスポナーと非レスポナーとの発現レベルの差を決定する工程、レスポナーと非レスポナーとにおいて異なる形で発現する遺伝子のサブセットを特定する工程、予測因子の遺伝子組としての、遺伝子のサブセットのうち少なくとも一部と、発現データとを使用して、免疫チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルを作成する工程、さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程、及びさらなる対象が、免疫チェックポイント遮断療法に肯定的に应答する可能性が高いの 50

かどうかを決定する工程を含む。

【0008】

本明細書では、とりわけ、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に対する有害反応を示す可能性が高いのか、有害反応を示す可能性が高くないのかを決定するためのシステム及び方法が提供される。一部の実施形態では、このような情報は、グラフィカルユーザインターフェース(GUI)における、使用者への出力である。

【0009】

一部の実施形態では、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に対する有害反応を示す可能性が高いのか、有害反応を示す可能性が高くないのかを決定するためのシステム及び方法は、免疫チェックポイント遮断療法に対する有害反応を示す可能性が高い対象と、有害反応を示す可能性が高くない対象とを有する複数の対象の中の各対象について発現データを得る工程、発現データを使用して、有害反応を示す対象と有害反応を示さない対象との間の発現レベルの差を決定する工程、有害反応を示す対象と有害反応を示さない対象とにおいて異なる形で発現する遺伝子のサブセットを特定する工程、予測因子の遺伝子組としての、遺伝子のサブセットのうち少なくとも一部と、発現データとを使用して、チェックポイント遮断療法の有害作用を予測するための統計学的モデルを作成する工程、さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程、及びさらなる対象が、チェックポイント遮断療法に対する有害反応を示す可能性が高いかどうかを決定する工程を含む。

【0010】

本明細書の一態様では、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサと、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサにより実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、チェックポイント遮断療法に対するレスポンドと、チェックポイント遮断療法に対する非レスポンドとを有する複数の対象の中の各対象について、複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを得る工程；発現データを使用して、複数の遺伝子について、レスポンドと非レスポンドとの発現レベルの差を決定する工程；決定された発現レベルの差を使用して、複数の遺伝子内のチェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポンドと非レスポンドとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む、チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程；発現データを使用して、チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする工程であって、遺伝子のサブセットのうち少なくとも一部を、予測因子の遺伝子組として特定して、統計学的モデルに組み入れること；及び発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定することを含む、トレーニングする工程；さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程；並びにさらなる発現データ及び統計学的モデルを使用して、さらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に反応する可能性が高いのか、及び/又はさらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に反応する可能性が高くないのかを決定する工程を実施させる、プロセッサ実行可能な命令を格納する少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体とを含むシステムが提供される。

【0011】

本明細書の一態様では、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサにより実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、チェックポイント遮断療法に対するレスポンドと、チェックポイント遮断療法に対する非レスポンドとを有する複数の対象の中の各対象について、複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを得る工程；発現データを使用して、複数の遺伝子について、レスポンドと非レスポンドとの発現レベルの差を決定する工程；決定された発現レベルの差を使用して、複数の遺伝子内のチェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポンドと非レスポンドとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む、チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程；発現データを使用して、チェック

10

20

30

40

50

ポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする工程であって、遺伝子のサブセットのうち少なくとも一部を、予測因子の遺伝子組として特定して、統計学的モデルに組み入れること；及び発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定することを含む、トレーニングする工程；さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程；並びにさらなる発現データ及び統計学的モデルを使用して、さらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高いのか、及び/又はさらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高くないのかを決定する工程を実施させる、プロセッサ実行可能な命令を格納する少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体が提供される。

10

【0012】

本明細書の一態様では、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して、チェックポイント遮断療法に対するレスポンドと、チェックポイント遮断療法に対する非レスポンドとを有する複数の対象の中の各対象について、複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを得る工程；発現データを使用して、複数の遺伝子について、レスポンドと非レスポンドとの発現レベルの差を決定する工程；決定された発現レベルの差を使用して、複数の遺伝子内のチェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポンドと非レスポンドとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む、チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程；発現データを使用して、チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする工程であって、遺伝子のサブセットのうち少なくとも一部を、予測因子の遺伝子組として特定して、統計学的モデルに組み入れること；及び発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定することを含む、トレーニングする工程；さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程；並びにさらなる発現データ及び統計学的モデルを使用して、さらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高いのか、及び/又はさらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高くないのかを決定する工程を実施する工程を含む方法が提供される。

20

【0013】

本明細書の一態様では、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサと、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサにより実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、チェックポイント遮断療法に対するレスポンドと、チェックポイント遮断療法に対する非レスポンドとを有する複数の対象の中の各対象について、複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを得る工程；発現データを使用して、複数の遺伝子について、レスポンドと非レスポンドとの発現レベルの差を決定する工程；決定された発現レベルの差を使用して、複数の遺伝子内のチェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポンドと非レスポンドとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む、チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程；発現データを使用して、チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする工程であって、予測因子の遺伝子組を特定して、統計学的モデルに組み入れること；発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定すること；及び統計学的モデルを格納することを含む、トレーニングする工程を実施させる、プロセッサ実行可能な命令を格納する少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体とを含むシステムが提供される。

30

40

【0014】

本明細書の一態様では、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサと、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサにより実行されると、少なくと

50

ポイント遮断療法以外により処置された、SKCM黒色腫(453例の試料、SKCM453)についてのTCGA試料と組み合わせられた融合データセットについての主成分分析によるデータを示す図である。

【図3F】本明細書で記載される技術についての、一部の実施形態に従う、免疫チェックポイント遮断療法以外により処置された、SKCM黒色腫(453例の試料、SKCM453)についてのTCGA試料、及びGSE66539データセットによる、ホルマリン-固定パラフィン包埋(FFPE)固定試料と組み合わせられた融合データセットについての主成分分析によるデータを示す図である。

【図4A】本明細書で記載される技術についての、一部の実施形態に従う、Hugoデータセット、Nathansonデータセット、及びSKCM17データセットの間で異なる形で発現する共通の遺伝子を示すグラフである。

【図4B】本明細書で記載される技術についての、一部の実施形態に従い、それらの発現レベル比を使用して、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に応答するのか、応答しないのかを予測し得る遺伝子を特定するための、例示的な方法についてのフローチャートである。

【図4C】本明細書で記載される技術についての、一部の実施形態に従い、レスポンドー(R)及び非レスポンドー(NR)について生成される、201の遺伝子比についての主成分分析についてのデータを示す図である。

【図4D】本明細書で記載される技術についての、一部の実施形態に従い、各遺伝子比について、個別のROC/AUC予測スコアを示すグラフである。

【図4E】本明細書で記載される技術についての、一部の実施形態に従い、各データセットについて、20の遺伝子比についての倍数変化(FC)値及びU検定によるp値を示す表である。

【図4F】本明細書で記載される技術についての、一部の実施形態に従い、各データセット及び融合データセットについて、5つの遺伝子比についての箱髷図を示す図である。

【図5A】本明細書で記載される技術についての、一部の実施形態に従い、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に応答するのかどうかを予測するための統計学的モデルによる、ROC/AUC予測スコアを示すグラフである。

【図5B】本明細書で記載される技術についての、一部の実施形態に従い、融合データセットにわたり、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に応答するのかどうかを予測するための統計学的モデルの出力スコアについての、ウォーターフォールプロットである。レスポンドーを、「R」と表し、非レスポンドーを、「NR」と表す。

【図5C】本明細書で記載される技術についての、一部の実施形態に従い、融合データセットにわたり、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に応答するのかどうかを予測するための統計学的モデルについてのROC曲線を示すグラフである。

【図5D】本明細書で記載される技術についての、一部の実施形態に従い、融合データセットにわたり、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に応答するのかどうかを予測するための統計学的モデルの、予測される出力スコアの分布を示すグラフである。

【図5E】本明細書で記載される技術についての、一部の実施形態に従い、融合データセットについて、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に応答するのかどうかを予測するための統計学的モデルにより予測される、その可能性が高いレスポンドー(R)及び非レスポンドー(NR)についての Kaplan-Meier 生存曲線を示す図である。

【図5F】本明細書で記載される技術についての、一部の実施形態に従い、融合データセットについて、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に応答するのかどうかを予測するための統計学的モデルにより予測される、その可能性が高いレスポンドー(R)及び非レスポンドー(NR)における突然変異負荷についての箱髷図を示す図である。

【図5G】本明細書で記載される技術についての、一部の実施形態に従い、SKCM453データセットについて、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に応答するのかどうかを予測するための統計学的モデルにより計算される、予測出力スコアの分布を示す図である。

【図5H】本明細書で記載される技術についての、一部の実施形態に従い、SKCM453デー

10

20

30

40

50

タセットについて、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に应答するのかどうかを予測するための統計学的モデルにより予測される、その可能性が高いレスポナー(R)及び非レスポナー(NR)についての Kaplan-Meier 生存曲線を示す図である。

【図5I】本明細書に記載される技術についての、一部の実施形態に従い、SKCM453データセットについて、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に应答するのかどうかを予測するための統計学的モデルにより予測される、その可能性が高いレスポナー(R)及び非レスポナー(NR)における突然変異負荷についての箱髭図を示す図である。

【図6】本明細書に記載される技術についての、一部の実施形態を実施し得る、例示的なコンピュータシステムの構成要素を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

免疫チェックポイント遮断療法は、広範にわたるがんタイプの処置において、顕著な有益性を示している。残念ながら、免疫チェックポイント遮断療法は、最良でも、患者のうちの50%において有効であるに過ぎない。非应答性患者は、患者が、臓器特異的免疫関連有害事象(例えば、大腸炎及び肝炎)、及び免疫活性化に関する一般的有害事象(例えば、疲労感及び下痢)を発症する、いわゆる「免疫関連有害事象」の高危険性を被る。患者の免疫チェックポイント遮断療法(例えば、抗PD1療法)に対する应答を、標的リガンド(例えば、PDL1)の特徴付けに基づき予測するための、従来の技法は、成功が限定的であることが示されている。

【0021】

本発明者らは、対象について、免疫チェックポイント遮断療法の有効性を予測すること、及び免疫チェックポイント遮断療法により処置された対象について、有害反応の可能性を予測することの両方のための技法を開発した。特に、本発明者らは、遺伝子発現データを使用して、免疫チェックポイント遮断療法の有効性を予測し、トレーニングされた統計学的モデルを使用して、対象を、免疫チェックポイント遮断療法に対するそれらの应答に関して「レスポナー」又は「非レスポナー」と特定するための、新規の統計学的モデルを開発した。統計学的モデルは、それらの発現比が、免疫チェックポイント遮断療法に対する対象の应答を示し得る遺伝子対について、遺伝子の発現レベルの比を表す変数を含み得る。

【0022】

一部の実施形態では、12の遺伝子の発現比ベースの統計学的モデルを使用して、免疫チェックポイント遮断療法に対する患者の应答、又はその欠如の決定を、抗PD1療法又は抗CTLA4療法により処置された患者のうちの94%について、適正に予測した。免疫チェックポイント関連標的の特徴付けに基づき、免疫チェックポイント遮断療法に対する应答を予測するための従来の技法と異なり、本明細書で提供される技法は、多様な機能を有する遺伝子の発現から、治療有効性を決定した。例えば、12の遺伝子の発現比ベースのモデルは、チロシンキナーゼをコードするFYN、有糸分裂紡錘体のアセンブリーに参与する、HAUS8コードタンパク質、アシルトランスフェラーゼをコードするAGPAT3、及びアクチンのバンドル形成に参与するRAI14コードタンパク質を含んだ。一部の実施形態では、12の遺伝子の発現比は、AGPAT3、BRAF、CMIP、FYN、HAUS8、PRKAG1、RAB40C、RAI14、ROBO4、SNAP23、SNX6、及びSTX2を含む群から選択される遺伝子を使用する比を含み得る。ある特定の実施形態では、12の遺伝子の発現比は、以下: BRAF:RAI14、PRKAG1:STX2、AGPAT3:FYN、CMIP:ROBO4、RAB40C:HAUS8、及びSNAP23:SNX6の比を含む。

【0023】

本明細書に記載される、12の遺伝子の発現比ベースの統計学的モデルは、部分的に、患者の遺伝子発現をたやすく得ることを可能とした、ゲノム配列決定及びがんゲノム配列決定の個人化技術により可能とされた、患者発現データの、頑健且つグローバルな解析により作成された。本発明者らは、4つの黒色腫患者データセットによる、10,000の高発現遺伝子を解析し、約5000万の遺伝子発現比を計算し、比の予測有効性を査定することにより、12の遺伝子の発現比ベースの統計学的モデルを特定した。一部の実施形態では、統計学

10

20

30

40

50

的モデルは、12を超える遺伝子比に基づき得る。1組の非限定的な例として、統計学的モデルは、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、又はこれを超える比に基づき得る。一部の実施形態では、12の遺伝子の発現比は、AGPAT3、BRAF、CMIP、FYN、HAUS8、PRKAG1、RAB40C、RAI14、ROBO4、SNAP23、SNX6、及びSTX2を含む群から選択される遺伝子を使用する比を含み(include)又は含み(comprise)得る。ある特定の実施形態では、12の遺伝子の発現比は、以下の比:BRAF:RAI14、PRKAG1:STX2、AGPAT3:FYN、CMIP:ROBO4、RAB40C:HAUS8、及びSNAP23:SNX6を含む(includes)又は含む(compries)。

【0024】

本発明者らは、本明細書に記載される要素のうちの一つかが、本分野において、他の研究者らにより十分に理解されていること、規定の活性又は従来活性を超える何かを付加することを認識した。これらの有意義な、規定的ではない工程は、本明細書に記載される方法、システム、及びGUIにおいて見られる改善を結果としてもたらし、患者の免疫チェックポイント遮断療法に対する応答を、免疫チェックポイント標的の特徴付けに基づく従来技法より、正確に予測するのに使用し得る、遺伝子発現比の特定;患者の免疫チェックポイント遮断療法に対する応答の、より正確な予測を可能とする、解析の技術的改善、及び結果としてもたらされる、患者のための転帰の改善;並びに治療の選択の一助となる、改善型グラフィカルユーザーインターフェースの創出を含むがこれらに限定されない。

【0025】

したがって、本明細書に記載される技術の態様は、例えば、患者の遺伝子発現データなど、患者特異的情報に基づき、免疫チェックポイント遮断療法に対する患者の応答を予測するためのシステム及び方法に関する。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法に対する患者の応答を予測することは、患者についての配列決定データを使用して、ある特定の遺伝子対について、遺伝子の発現レベル又は遺伝子の変換発現レベルの比を決定することを含む。

【0026】

このような方法及びシステムは、例えば、対象(例えば、患者)について、免疫チェックポイント遮断療法に対する有益な応答の可能性を査定すること、臨床試験に参加する患者の適性を査定すること、又は対象のために、免疫チェックポイント遮断療法による処置のコースを決定することを含む、臨床目的に有用であり得る。

【0027】

本明細書に記載される方法及びシステムはまた、例えば、免疫チェックポイント遮断療法により標的とされる生物学的経路及び/又は生物学的過程について研究し、このような研究に基づき、がんのための、新たな免疫チェックポイント療法を開発することなど、(例えば、)調査研究目的を含む、非臨床的適用に有用でもあり得る。

【0028】

したがって、一部の実施形態は、統計学的モデルをトレーニングして、免疫チェックポイント遮断療法に対する対象の応答を予測するための技法を含む。このような技法は、(A)免疫チェックポイント遮断療法(例えば、PD1阻害剤療法、CTLA4阻害剤療法)に対するレスポナーと、免疫チェックポイント遮断療法に対する非レスポナーとを有する複数の対象の中の各対象について、複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データ(例えば、RNA発現データ、DNA発現データ、及び/又はタンパク質発現データ)を得る工程;(B)発現データを使用して、複数の遺伝子について、レスポナーと非レスポナーとの発現レベルの差を決定する工程;(C)決定された発現レベルの差を使用して、複数の遺伝子内の免疫チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポナーと非レスポナーとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む、免疫チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程;並びに(D)発現データを使用して、免疫チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする工程を含み得る。

【0029】

一部の実施形態では、トレーニングする工程は、(A) 遺伝子のサブセットのうちの少なくとも一部を、予測因子の遺伝子組として特定して、統計学的モデルに組み入れること；及び(B) 発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定することを含み得る。

【0030】

一部の実施形態では、トレーニングされた統計学的モデルは、後続の使用のために保存することもでき、かつ/又は1又は複数の他の対象について、免疫チェックポイント遮断療法の有効性を予測するのに使用することもできる。トレーニングされた統計学的モデルを使用して、免疫チェックポイント遮断療法の有効性を予測する工程は、(A)さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程；並びに(B)さらなる発現データ及び統計学的モデルを使用して、さらなる対象が、免疫チェックポイント遮断療法に肯定的に反応する可能性が高いのか、及び/又はさらなる対象が、免疫チェックポイント遮断療法に肯定的に反応する可能性が高くないのかを決定する工程を含み得る。

10

【0031】

一部の実施形態では、統計学的モデルは、予測因子の遺伝子組の各々の回帰変数を有する一般化線形モデル(例えば、ロジスティック回帰モデル、プロビット回帰モデルなど)であり得る。一部の実施形態では、統計学的モデルにおける各変数(例えば、一般化線形モデルにおける各回帰変数)は、予測因子の遺伝子組のメンバーのそれぞれの対についての遺伝子の対の比を表し得る。したがって、一部の実施形態では、統計学的モデルの各変数は、個々の遺伝子の発現レベルを表し得るのに対し、他の実施形態では、統計学的モデルの各変数は、遺伝子対についての、遺伝子の発現レベル比を表し得る。

20

【0032】

一部の実施形態では、本明細書に記載される技術の態様は、免疫チェックポイント遮断療法の有効性の予測のために、一般化線形モデルを使用することに限定されないので、統計学的モデルは、一般化線形モデルではない場合もあり、例えば、ランダムフォレスト回帰モデル、ニューラルネットワーク、サポートベクターマシン、ガウス混合モデル、階層的ベイズモデル、及び/又は他の任意の適切な統計学的モデルなど、異なるタイプの統計学的モデルであり得ることを理解されたい。

【0033】

一部の実施形態では、一般化線形モデルは、その回帰変数の各々についての、それぞれの重みを含み、一般化線形モデルのパラメータを推定する工程は、複数の対象についての発現データと、複数の対象のうちどの対象が、免疫チェックポイント遮断療法に反応したのか、及び/又は複数の対象のうちどの対象が、免疫チェックポイント遮断療法に反応しなかったのかを指し示す情報とを使用して、重みを推定することを含む。

30

【0034】

一部の実施形態では、統計学的モデルをトレーニングする工程は、統計学的モデルに組み入れるように、変数を選択することを含む。これは、任意の適切な形で行うことができ、例えば、それぞれの遺伝子の回帰変数を統計学的モデルへと反復的に追加することにより行うことができる。

【0035】

一部の実施形態では、回帰変数を反復的に追加することは、遺伝子のサブセット内の候補遺伝子を特定すること；現行の統計学的モデルを、候補遺伝子の回帰変数を用いて増強して、増強型統計学的モデルを得ること；増強型統計学的モデルの性能を査定すること(例えば、受信者動作特性曲線下面積統計を計算することにより、又は他の任意の適切な形で)；及び候補遺伝子の回帰変数を、性能を査定した結果に基づき現行の統計学的モデルへと追加することを決定することを含む。

40

【0036】

前出から理解され得る通り、統計学的モデルに組み入れるのに、どの変数を選択するかは、2段階でなされる。第1段階は、免疫チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポ

50

ダーと非レスポonderとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む工程を伴う。どの遺伝子が、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポonderと非レスポonderとの間で異なる形で発現するのかを決定するために、任意の数の遺伝子を解析することができる(例えば、1,000の遺伝子、1,250の遺伝子、1,500の遺伝子、1,750の遺伝子、2,000の遺伝子、2,250の遺伝子、2,500の遺伝子、2,750の遺伝子、3,000の遺伝子、3,250の遺伝子、3,500の遺伝子、3,750の遺伝子、4,000の遺伝子、5,000の遺伝子、6,000の遺伝子、7,000の遺伝子、8,000の遺伝子、9,000の遺伝子、10,000の遺伝子、又はこれを超える遺伝子)。第1段階において、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポonderと非レスポonderとの間で異なる形で発現するものとして特定された遺伝子のサブセットは、例えば、250の遺伝子、300の遺伝子、350の遺伝子、400の遺伝子、450の遺伝子、500の遺伝子、550の遺伝子、600の遺伝子、650の遺伝子、700の遺伝子、750の遺伝子、800の遺伝子、850の遺伝子、900の遺伝子、950の遺伝子、1,000の遺伝子、1,050の遺伝子、1,100の遺伝子、1,150の遺伝子、1,200の遺伝子、1,250の遺伝子、1,300の遺伝子、1,350の遺伝子、1,400の遺伝子、1,450の遺伝子、1,500の遺伝子、又はこれを超える遺伝子を含む、被験遺伝子の任意のサブセットであり得る。第2段階は、第1段階において特定された、遺伝子のサブセットから、予測因子の遺伝子組を選択して、統計学的モデルの一部として使用する工程を伴う。予測因子の遺伝子組は、第1段階で特定された遺伝子組より著明に小さな遺伝子組となり、例えば、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、又は26の遺伝子であり得る。

【0037】

本発明者らは、第1段階の後で、対象が、特定の免疫チェックポイント遮断療法に対して、レスポonderとなるのか、非レスポonderとなるのかについての、最大の予測能により、遺伝子組(ここでは、予測因子組)を正確に特定するためには、存在する遺伝子が多過ぎることを理解した。したがって、本発明者らは、このような予測因子の遺伝子組を特定するために、特定の第2(貪欲法)段階が要求されることを認識した。例示的な例として、10,000の遺伝子のレベルを初期に解析した場合、1,000の遺伝子を、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポonderと非レスポonderとの間で異なる形で発現しているものとして特定し得るであろう。対象が、免疫チェックポイント遮断療法に応答するのかどうかを予測するための統計学的モデルを、1,000の変数によりトレーニングするのに、十分なトレーニングデータは存在しないであろう。どの遺伝子が、最良の予測能を有するのかを決定するために、特定された遺伝子のサブセットを、(例えば、)10のサブセットを有する群内で、体系的に解析するならば、約 2.6340956×10^{23} 組の解析を実施することが必要となろう。比を解析する場合、分子及び分母に各遺伝子を伴う、可能な各比を解析する必要があるため、このような計算は、なおより煩瑣となる。したがって、本発明者らによる、反復法の使用は、本明細書に記載される予測因子遺伝子組における使用のための統計学的モデルを特定する、最も強力な方法であることが分かっている。

【0038】

図4Bに示す通り、免疫チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程は、10,000の高発現遺伝子を、4つの黒色腫患者データセットから選択し、10,000の高発現遺伝子の間で、約5000万の遺伝子発現比を計算することにより始まる。次に、倍数変化が患者の応答にマッチした(例えば、肯定的な応答とマッチした、正の倍数変化を有する)遺伝子発現比を選択することから、約12100万の遺伝子発現比をもたらす。治療応答を最も良好に予測する遺伝子発現比を更に選択して、201の高度な予測遺伝子比をもたらした。

【0039】

発現データから、免疫チェックポイント遮断療法の応答を予測すること

本明細書に記載される技術の態様は、患者の発現データ(例えば、発現レベル及び/又は発現レベルの差違)など、患者特異的情報に基づきであるのかどうか対象(例えば、患者)が、免疫チェックポイント遮断療法に肯定的に反応する(例えば、レスポonder)のか、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に肯定的に反応しない(例えば、非レスポonder)の

かを予測するためのシステム及び方法に関する。

【0040】

加えて、本明細書で記載されるシステム及び方法を使用して、患者の発現データに基づき、患者が、免疫チェックポイント遮断療法に対して、1又は複数の有害反応を示し得るのか、示しえないのかを予測することができる。

【0041】

「対象」又は「患者」という用語は、互換的に使用することができ、本明細書で記載される解析を必要とする対象を指す。一部の実施形態では、対象は、ヒト又は非ヒト哺乳動物(例えば、非ヒト霊長動物)である。一部の実施形態では、対象は、がんを有することが疑われるか、又はがんの危険性がある。一部の実施形態では、対象は、がんを有する(例えば、がんを有することが既知である)。がんの例は、限定せずに述べると、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、浸潤性乳癌、子宮頸部扁平細胞がん、子宮頸管内腺癌、結腸腺癌、食道癌、腎明細胞癌、腎乳頭細胞癌、肝細胞癌、肺腺癌、肺扁平上皮がん、卵巣漿液性嚢胞腺腫、膵臓腺癌、前立腺癌、直腸腺癌、皮膚黒色腫、胃腺癌、甲状腺癌、子宮体部内膜癌、1又は複数タイプのリンパ腫、白血病、及び胆管癌を含む。

10

【0042】

一部の実施形態では、対象は、1又は複数のがん症状を有するヒト患者である。例えば、対象は、疲労感、疼痛、脱力感若しくはしびれ、膀胱若しくは腸のコントロールの喪失、咳、血の混じった唾液、貧血、乳腺のしこり若しくは分泌物、又はこれらの組合せを有し得る。一部の実施形態では、対象は、がんの症状を有するか、又はがんの症状の履歴を有する。一部の実施形態では、対象は、1つを超えるがんの症状を有するか、又は1つを超えるがんの症状の履歴を有する。一部の実施形態では、対象は、がんの症状を有さないか、がんの症状の履歴を有さないか、又はがんの履歴を有さない。

20

【0043】

このような対象は、がんに関連する、1又は複数の症状を呈示し得る。代替的に、又は加えて、このような対象は、がんに対する1又は複数の危険性因子、例えば、がんに関連する環境因子(例えば、地理的位置又は突然変異原への曝露)、がんの家族歴、及び/又はがんを発症する遺伝子的素因を有し得る。

【0044】

代替的に、本明細書で記載される解析を必要とする対象は、がんを有するか、又はがんを有することが疑われる患者であり得る。このような対象は、現在、再発している場合もあり、過去において、疾患を有した場合もあり(例えば、現在、再発していない場合もあり)、がんを有する場合もある。一部の例では、対象は、例えば、化学療法又は放射線療法を伴う処置を含む、疾患のための処置を受けているヒト患者(すなわち、対象は、処置を施されている可能性がある)である。他の場合に、このようなヒト患者は、このような処置を受けていない可能性がある。

30

【0045】

様々な技法を使用して、患者は、免疫チェックポイント遮断療法に対するレスポンドー又は非レスポンドーであるのかどうかを決定し、且つ/又はこの患者は、このような処置に対する有害反応を示す可能性が高いのかどうかを決定することができる。一部の実施形態では、使用され得る、1つの手法の例は、患者を、レスポンドー及び非レスポンドーの、遺伝子の発現レベルと比較した、それらの遺伝子の発現レベルの差違に基づき、レスポンドー又は非レスポンドーと特定することである。一部の実施形態では、使用され得る、別の手法の例は、患者を、反応を有した患者、及び反応を有さなかった患者と比較した、それらの遺伝子の発現レベルの差違に基づき、有害反応を示す可能性が高い、又は有害反応を示す可能性が高くないと特定することである。一部の実施形態では、使用され得る、別の手法の例は、患者を、レスポンドー及び非レスポンドーの、遺伝子の発現レベルと比較した、ある特定の遺伝子の、それらの発現レベルに基づき、レスポンドー又は非レスポンドーと特定することである。

40

【0046】

50

本明細書で記載される技術は、この点で限定されないので、本明細書で記載される、多様な態様及び実施形態は、個別に使用することもでき、全てを併せて使用することもでき、2つ又はこれを超える態様及び実施形態の任意の組合せで使用することもできることを理解されたい。

【0047】

治療応答を予測するか、又はこれについて記載するためのコンピュータ実行可能な方法

本明細書で記載される技術の態様は、対象についての発現データを使用して、免疫チェックポイント遮断療法に対する患者の応答又はその欠如を示す遺伝子又はその産物について、発現レベルの差違を決定するためのコンピュータ実行可能な方法を提供する。

【0048】

一部の実施形態では、ソフトウェアプログラムは、グラフィカルユーザインターフェース(GUI)を使用して、使用者に、患者の発現データ(例えば、発現レベル及び/又は発現レベルの差違)、並びに1又は複数のチェックポイント遮断療法の、予測された有効性、又は決定された有効性に関する情報を提示する視覚的表示を提供し得る。このようなソフトウェアプログラムは、クラウドコンピューティング環境、使用者(例えば、使用者のラップトップ、デスクトップ、スマートフォンなど)と同一の場所に設置されたデバイス、使用者から遠隔の、1又は複数のデバイス(例えば、1又は複数のサーバー)などを含むがこれらに限定されない、任意の適切なコンピューティング環境において実行し得る。

【0049】

例えば、一部の実施形態では、本明細書で記載される技法は、図1Aに示される、例示的な環境100において実施することができる。図1Aに示す通り、例示的な環境100内で、患者102の、1又は複数の生物学的試料を、実験室104へと提供することができる。実験室104は、生物学的試料を加工して、発現データ(例えば、DNA、RNA、及び/又はタンパク質発現データ)を得、ネットワーク108を介して、患者102についての情報を保存する、少なくとも1つのデータベース106へと提供することができる。

【0050】

ネットワーク108は、ワイドエリアネットワーク(例えば、インターネット)の場合もあり、ローカルエリアネットワーク(例えば、企業によるイントラネット)の場合もあり、且つ/又は他の任意の適切なタイプのネットワークの場合もある。図1Aに示されるデバイスのうちのいずれかは、1又は複数の有線連結、1又は複数の無線連結、及び/又はこれらの任意の適切な組合せを使用して、ネットワーク108へと接続され得る。

【0051】

図1Aについての、例示された実施形態では、少なくとも1つのデータベース106は、患者についての発現データ、患者についての診療履歴データ、患者についての検査結果データ、及び/又は患者102についての、他の任意の適切な情報を保存し得る。患者についての、保存された検査結果データの例は、生検検査結果、イメージング検査結果(例えば、MRI結果)、及び血液検査結果を含む。本明細書で記載される技術の態様は、この点で限定されないので、少なくとも1つのデータベース106内に保存される情報は、任意の適切なフォーマットで、且つ/又は任意の適切なデータ構造を使用して保存することができる。少なくとも1つのデータベース106は、任意の適切な形(例えば、1又は複数のデータベース、1又は複数のファイル)で、データを保存し得る。少なくとも1つのデータベース106は、単一のデータベースの場合もあり、複数のデータベースの場合もある。

【0052】

図1Aに示す通り、例示的な環境100は、患者102以外の患者についての情報を保存し得る、1又は複数の外部データベース116を含む。例えば、外部データベース116は、1例又は複数例の患者についての発現データ、1例又は複数例の患者についての診療履歴データ、1例又は複数例の患者についての検査結果(例えば、イメージング結果、生検結果、血液検査結果)データ、1例又は複数例の患者についての、人口学的情報及び/若しくは経歴情報、並びに/又は1例又は複数例の患者についての、他の任意の適切なタイプの情報を保存し得る。一部の実施形態では、外部データベース116は、TCGA(がんゲノムアトラス)など、1又

10

20

30

40

50

は複数の、一般にアクセス可能なデータベース、臨床試験情報についての、1又は複数のデータベース、及び/又は市販の配列決定供給元により維持される、1又は複数のデータベースにおいて入手可能な情報を保存し得る。本明細書で記載される技術の態様は、この点で限定されないので、外部データベース116は、任意の適切なハードウェアを使用して、任意の適切な形で、このような情報を保存し得る。

【0053】

一部の実施形態では、本明細書で記載される技術の態様は、この点で限定されないので、少なくとも1つのデータベース106と、外部データベース116とは、同じデータベースの場合もあり、同じデータベースシステムの部分の場合もあり、物理的に同一の場所に設置されている場合もある。

10

【0054】

一部の実施形態では、患者情報データベース106内及び/又は外部データベース116内に保存された情報を使用して、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に対して、肯定的に应答する可能性が高いのか、肯定的に应答する可能性が高くないのかを決定することに関して、本明細書で記載される技法のうちのいずれかを実施することができる。例えば、データベース106及び/又は116内に保存された情報は、図2A、2B、及び2Cと関連して、本明細書で記載される技法のうちの任意の1又は複数を実施するように、サーバー110上で実行されるソフトウェアにより、ネットワーク108を介してアクセスすることができる。

【0055】

例えば、一部の実施形態では、サーバー110は、データベース106及び/又は116に保存された情報にアクセスすることが可能であり、この情報を使用して、図2Aを参照しながら記載される方法200であって、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に対して、肯定的に应答する可能性が高いのか、肯定的に应答する可能性が高くないのかを決定するための方法200を実施する。一部の実施形態では、サーバー110は、データベース106及び/又は116に保存された情報を使用して、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に対して、肯定的に应答する可能性が高いのか、肯定的に应答する可能性が高くないのかを予測するための統計学的モデルをトレーニングし得る。

20

【0056】

別の例として、一部の実施形態では、サーバー110は、データベース106及び/又は116に保存された情報にアクセスすることが可能であり、この情報を使用して、図2Bを参照しながら記載される方法220であって、免疫チェックポイント遮断療法に対して、有害反応を示す可能性が高いのか、有害反応を示す可能性が高くないのかを決定するための方法220を実施する。一部の実施形態では、サーバー110は、データベース106及び/又は116に保存された情報を使用して、対象が、免疫チェックポイント遮断療法に対して、有害反応を示す可能性が高いのか、有害反応を示す可能性が高くないのかを予測するための統計学的モデルをトレーニングし得る。

30

【0057】

別の例として、一部の実施形態では、サーバー110は、データベース106及び/又は116に保存された情報にアクセスすることが可能であり、この情報を使用して、図2Cを参照しながら記載される方法240であって、PD1阻害剤及び/又はCTLA4阻害剤に対して、肯定的に应答する可能性が高いのか、肯定的に应答する可能性が高くないのかを決定するための方法240を実施する。

40

【0058】

一部の実施形態では、サーバー110は、1又は複数のコンピューティングデバイスを含み得る。サーバー110が、複数のコンピューティングデバイスを含む場合、デバイスは、物理的に、同一の場所に(例えば、単一の室内に)設置することもでき、物理的に複数の場所にわたり分配することもできる。一部の実施形態では、サーバー110は、クラウドコンピューティングインフラストラクチャーの一部であり得る。一部の実施形態では、1又は複数のサーバー110を、医師114が関係する実体(例えば、病院、研究機関)により運営されている施設内の、同一の場所に設置することができる。このような実施形態では、サーバー

50

110が、患者102についての個人的な診療データにアクセスすることを可能とすることが容易であり得る。

【0059】

図1Aに示す通り、一部の実施形態では、サーバー110により実施された解析の結果を、コンピューティングデバイス112(ラップトップ又はスマートフォンなどの携帯型コンピューティングデバイスの場合もあり、デスクトップコンピュータなどの固定型コンピューティングデバイスデバイスの場合もある)を通して、医師114へと提供することができる。結果は、紙の報告書、電子メール、グラフィカルユーザインターフェース、及び/又は他の任意の適切な形で提供することができる。図1Aの実施形態では、結果は、医師へと提供されるが、他の実施形態では、解析の結果は、患者102又は患者102の介護者、看護師若しくは臨床試験の関係者などの医療従事者へと提供され得ることを理解されたい。

10

【0060】

一部の実施形態では、結果は、コンピューティングデバイス112を介して、医師114へと提示される、グラフィカルユーザインターフェース(GUI)の一部であり得る。一部の実施形態では、GUIを、コンピューティングデバイス112上で実行されるウェブブラウザにより表示されるウェブページの一部として、使用者へと提示する。一部の実施形態では、GUIを、コンピューティングデバイス112上で実行されるアプリケーションプログラム(ウェブブラウザと異なる)を使用して、使用者へと提示する。例えば、一部の実施形態では、コンピューティングデバイス112は、モバイルデバイス(例えば、スマートフォン)であることが可能であり、GUIを、モバイルデバイス上で実行されるアプリケーションプログラム(例えば、「app」)を介して、使用者へと提示する。

20

【0061】

コンピューティングデバイス112上に提示されたGUIは、患者及び患者のがんの両方に関する、広範にわたる腫瘍学データを、凝縮され、且つ、高度に有用である、新たな形で提供する。かつて、腫瘍学データは、複数のデータ源から、複数回にわたり得られたことから、このような情報を得る方法を、時間及び費用の両方の面で高価なものとしていた。本明細書で例示される技法及びグラフィカルユーザインターフェースを使用して、使用者は、同じ量の情報に、同時に、且つ、このような情報を提供するのに必要なとされる、使用者に対する要求及びコンピューティングリソースに対する要求を軽減してアクセスすることができる。使用者に対する要求の軽減は、多様な情報源の検索と関連する、臨床医の誤りを低減するのに役立つ。コンピューティングリソースに対する要求の軽減は、広範にわたる腫瘍学データを提供するのに必要なとされる、プロセッサの消費電力、ネットワークのバンド帯域、及びメモリを低減するのに役立つ、これは、コンピューティング技術の改善である。

30

【0062】

図1Bは、患者102についての情報を含む、例示的なGUI 150についてのブロック図を示す。GUI 150は、患者102についての、異なるタイプの情報をもたらす、個別の部分を含み得る。例示的なGUI 150は、以下の部分:患者情報部分152、分子機能(MF)ポートレイト部分160、臨床試験情報部分162、免疫療法部分154、有効性予測因子部分156、及び標的療法選択部分158を含む。

40

【0063】

患者情報部分152は、患者及び患者のがんについての一般的な情報を提供し得る。患者についての一般的な情報は、患者の氏名及び生年月日、患者の健康保険提供元、並びに住所及び電話番号など、患者についての連絡先の情報などの情報を含み得る。患者のがんについての一般的な情報は、患者の診断、患者の再発歴及び/又は寛解歴、並びに患者のがんの病期に関する情報を含み得る。患者情報部分152はまた、患者のための潜在的な処置選択肢及び/又は既に投与された処置に関する情報も提供し得る。

【0064】

分子機能(MF)ポートレイト部分160は、その分子組成及び細胞組成、並びに腫瘍内及び/又は腫瘍周囲に存在する生物学的過程に関する、腫瘍についての、グラフによる描示を指

50

す、腫瘍分子機能ポートレイト(MFプロファイル)を含み得る。

【0065】

臨床試験情報部分162は、患者へと投与される可能性があり、且つ/又は投与される治療のための、臨床試験に関する情報を含み得る。臨床試験情報部分162は、進行中の臨床試験又は完了した臨床試験についての情報を提供し得る。臨床試験情報部分162に提供され得る情報は、投与量及び投与レジメン、臨床試験に参加する患者の数及び診断、並びに患者の転帰など、臨床試験において使用される治療に関する情報を含み得る。

【0066】

免疫療法部分154は、免疫療法に関するもので、患者特異的情報を含み得る。免疫療法部分154は、異なる免疫療法、例えば、免疫チェックポイント遮断療法、抗がんワクチン療法、及びT細胞療法についての、このような情報を提供し得る。免疫療法に関する患者特異的情報は、免疫療法と関連する、患者のバイオマーカーなど、患者についての情報、及び/又は患者の腫瘍内の免疫細胞の組成など、患者のがんについての情報を含み得る。

【0067】

有効性予測因子部分156は、免疫療法部分154で提示された患者特異的情報に基づき、免疫療法に対する患者の予測される応答を示す情報を含み得る。有効性予測因子部分156、一部の実施形態では、患者のバイオマーカーを使用して決定される、免疫療法の、予測される有効性を提供し得る。加えて、又は代替的に、有効性予測因子部分156、遺伝子発現データなどの患者特異的情報を使用して、本明細書に記載される通りに決定される、免疫チェックポイント遮断療法の、予測される有効性を提供し得る。

【0068】

標的療法選択部分158は、標的療法に関するもので、患者特異的情報を含み得る。標的療法選択部分158は、異なる標的療法、例えば、キナーゼ阻害剤療法、化学療法、及び抗がん抗体療法についてのこのような情報を提供し得る。標的療法に関する患者特異的情報は、標的療法と関連する、患者のバイオマーカーなど、患者についての情報、及び/又は突然変異が、患者の腫瘍内に存在するかどうかなど、患者のがんについての情報を含み得る。

【0069】

図1Bのグラフィカルユーザインターフェース150の例示的な例を、図1Cのグラフィカルユーザインターフェース170として示す。図1Cに示す通り、患者情報部分172は、異なるパネル内、例えば、全般的ステータスパネル内、疾患特徴パネル内、及び一般的推奨パネル内に、異なる情報を提供し得る。一部の実施形態では、全般的ステータスパネルは、患者の氏名及び患者の年齢など、患者についての一般的な情報を提供し得る。一部の実施形態では、疾患特徴パネルは、がんのタイプ及びがんの病期など、患者のがんについての情報を提供し得る。一部の実施形態では、一般的推奨パネルは、患者について、かつての処置及び可能な処置選択肢を提供し得る。

【0070】

臨床試験情報部分182aは、抗PD1療法についての臨床試験に関する情報を提供する。臨床試験情報部分182a(上部分において示される)は、抗PD1療法、及びワクチン療法又はIFN療法などの他の療法について、患者の全奏効率(ORR)を提示するグラフを示す。使用者は、臨床試験情報部分182aの部分を選択して、患者の無進行生存(PFS)及び/又は患者の全生存(OS)に関する情報にアクセスすることができる。臨床試験情報部分182a(下部分において示される)は、使用者へと提示される、異なる臨床試験に関する情報であって、臨床試験についての簡単な記載を含む情報を提供する。

【0071】

臨床試験情報部分182bは、異なる標的療法についての臨床試験に関する情報を提供する。臨床試験情報部分182b(上部分において示される)は、スニチニブ(SU)、イマチニブ(IM)、ベムラフェニブ(VER)、及びダブラフェニブ(DAB)を含む、異なる標的療法について、患者の全奏効率(ORR)を提示するグラフを示す。使用者は、臨床試験情報部分182bの部分を選択して、患者の無進行生存(PFS)及び/又は患者の全生存(OS)に関する情報にアクセスす

10

20

30

40

50

ることができる。臨床試験情報部分182b(下部分において示される)は、使用者へと提示される、異なる臨床試験に関する情報であって、臨床試験についての簡単な記載を含む情報を提供する。

【0072】

免疫療法部分174は、免疫療法と関連する患者特異的情報、及びこの免疫療法に対する患者の予測される応答を示す情報を提供する。免疫療法部分174は、抗PD1療法、治療用がんワクチン、IFN療法、IL2療法、抗CTLA4療法、及び抗血管新生療法についての、このような情報を提供する。免疫療法部分174に示される患者特異的情報は、多様な免疫療法に関する、患者のバイオマーカー情報、及びそれらのバイオマーカーから計算される、患者の治療スコアを含む。

10

【0073】

有効性予測因子部分176aは、免疫療法部分174で提示された患者特異的情報に基づき、抗PD1療法に対する患者の予測される応答を示す情報を提供する。有効性予測因子部分176bは、免疫療法部分174で提示された患者特異的情報に基づき、抗CTLA4療法に対する患者の予測される応答を示す情報を提供する。

【0074】

標的療法選択部分178は、標的療法と関連する患者特異的情報、及び標的療法に対する患者の予測される応答を示す情報を提供する。標的療法選択部分178は、スニチニブ(SU)、イマチニブ(IM)、ベムラフェニブ(VER)、ダブラフェニブ(DAB)、トラメチニブ、及びパゾパニブについてのこのような情報を提供する。標的療法部分178に示される患者特異的情報は、多様な標的療法に関する、患者のバイオマーカー情報、及びそれらのバイオマーカーから計算される、患者の治療スコアを含む。

20

【0075】

本明細書に記載される技術についての実施形態のうちのいずれかとの関連で使用され得る、コンピュータシステム600の例示的な実装を、図6に示す。コンピュータシステム600は、1又は複数のコンピュータハードウェアプロセッサ610、及び非一過性のコンピュータ読取り可能な記憶媒体(例えば、メモリ620及び1又は複数の非揮発性記憶デバイス630)を含む、1又は複数の製品を含み得る。プロセッサ610は、メモリ620及び非揮発性記憶デバイス630への、データの書込み、並びにこれらからのデータの読取りを、任意の適切な形で制御し得る。本明細書に記載される機能性のうちのいずれかを実施するために、プロセッサ610は、プロセッサ610による実行のための、プロセッサ実行可能な命令を格納する、非一過性のコンピュータ読取り可能な記憶媒体として用いられ得る、1又は複数の非一過性のコンピュータ読取り可能な記憶媒体(例えば、メモリ620)内に保存された、1又は複数のプロセッサ実行可能な命令を実行し得る。

30

【0076】

図2Aは、本明細書に記載される技術についての、一部の実施形態に従い、さらなる対象が、免疫チェックポイント遮断療法に対して、肯定的に反応する可能性が高いのかを決定するための、例示的なコンピュータ実行可能な方法200についてのフローチャートである。方法200は、任意の適切なコンピューティングデバイスにより実施することができる。例えば、方法200は、ラップトップコンピュータ、デスクトップコンピュータ、クラウドコンピューティング環境内の、1又は複数のサーバー、又は他の任意の適切な形で実施することができる。

40

【0077】

方法200は、免疫チェックポイント遮断療法に対するレスポンス及び非レスポンスについての発現データを得る、工程202において始まる。発現データの例は、RNA発現データ、DNA発現データ、及びタンパク質発現データを含むがこれらに限定されない。一部の実施形態では、発現データを得ることは、任意の数の患者に由来する生物学的試料から発現データを得ること、及び/又はこのような発現データを保存するデータベースから発現データを得ることを含む。発現データは、本明細書で提供される解析を必要とする、任意の数の患者及び/又は単一の患者について得ることができる。発現データを得ることに関

50

する、さらなる態様については、「発現データを得ること」と題する節に提示する。

【0078】

次に、方法200は、レスポonderと非レスポonderとの遺伝子の発現レベルの差を決定する、工程204へと進む。例えば、遺伝子の発現レベルの差は、発現レベル、又は対数による変換発現レベルなどの変換発現レベルを比較することにより決定することができる。遺伝子の発現レベルの差は、遺伝子の発現レベルが、レスポonderと非レスポonderとの間で上昇したのか、低減されたのかに依存しない絶対値として決定することができる。任意の数の遺伝子、並びに任意の数のレスポonder及び非レスポonderについて、遺伝子の発現レベルの差を決定することができる。レスポonderと非レスポonderとの遺伝子の発現レベルの差を決定することに関する、さらなる態様については、「発現レベル及び発現レベルの差」と題する節に提示する。

10

【0079】

次に、方法200は、レスポonderと非レスポonderとにおいて異なる形で発現する遺伝子のサブセットを特定する、工程206へと進む。例えば、レスポonderと非レスポonderとにおいて異なる形で発現する遺伝子のサブセットを、レスポonderにおける発現レベルが、非レスポonderにおけるこの遺伝子の発現レベルと比較して変更された、任意の遺伝子として特定することができる。変更された遺伝子の発現レベルは、レスポonderと非レスポonderとの間のこの遺伝子の発現の上昇の場合もあり、低下の場合もある。任意の数の遺伝子、並びに/又は任意の数のレスポonder及び非レスポonderについて、異なる形で発現する遺伝子の、任意の数のサブセットを特定することができる。レスポonderと非レスポonderとにおいて異なる形で発現する遺伝子のサブセットを特定することに関する、さらなる態様については、「発現レベル及び発現レベルの差」と題する節に提示する。

20

【0080】

次に、方法200は、免疫チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする、工程208へと進む。一部の実施形態では、トレーニングする工程は、2段階:(1)遺伝子のサブセットのうちの少なくとも一部を、予測因子の遺伝子組として特定して、統計学的モデルへと組み入れることを伴う、変数選択段階;及び(2)工程202において得られた、対象についての発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定することを伴う、パラメータ推定段階を含む。例えば、統計学的モデルが、回帰モデル(例えば、線形回帰モデル、ロジスティック回帰モデル、一般化線形モデルなど)である、一部の実施形態では、工程208で実施されたトレーニングすることは、(1)予測因子の遺伝子組を特定し、遺伝子の各々について、遺伝子の発現レベル又はその何らかの適切な関数を表すように、回帰モデル内の変数を追加すること;及び(2)回帰変数の各々について、回帰の重みを推定することを伴い得る。別の例として、統計学的モデルが、回帰モデル(例えば、線形回帰モデル、ロジスティック回帰モデル、一般化線形モデルなど)である、一部の実施形態では、工程208で実施されたトレーニングすることは、(1)予測因子の遺伝子組を特定し、遺伝子の1又は複数の対の各々について、遺伝子の発現レベル又はその何らかの適切な関数を表すように、回帰モデル内の変数を追加すること;及び(2)回帰変数の各々について、回帰の重みを推定することを伴い得る。

30

40

【0081】

一部の実施形態では、トレーニングすることの、変数選択段階は、反復的に実施することができる。一部の実施形態では、統計学的モデルは、回帰モデルであることが可能であり、変数選択段階は、(1)免疫チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットであって、工程206で特定されたサブセット内の候補遺伝子(又は候補遺伝子比)を特定すること;(2)候補遺伝子の発現レベル(又は候補遺伝子比についての発現レベル比)を表す回帰変数を用いて、統計学的モデルを増強すること;(3)増強型統計学的モデルの性能を、特定された候補遺伝子(又は候補遺伝子比)により査定すること;及び(4)増強型統計学的モデルにおいて、候補遺伝子(又は候補遺伝子比)を保持すべきであるのかどうかを決定するこ

50

とにより、回帰変数を反復的に追加することを伴い得る。性能は、受信者動作特性(ROC)曲線を計算し、その下の面積を決定することを含む、任意の適する形で査定することができる。本明細書で使用される統計学的モデルに関する、さらなる態様については、「統計学的モデル」と題する節に提示する。

【0082】

次に、方法200は、さらなる対象についての、さらなる発現データを得る、工程210へと進む。さらなる対象についての発現データは、「発現データを得ること」と題する節において、更に詳細に記載される、任意の適切な手段により得ることができる。さらなる対象についての発現データは、レスポnder及び非レスポnderの発現データを得るために使用された方式と同じ方式で得ることができる。代替的に、又は加えて、さらなる対象についての発現データは、レスポnder及び非レスポnderの発現データを得るために使用された方式と異なる方式で得ることができる。発現データを得ることに関する、さらなる態様については、「発現データを得ること」と題する節に提示する。

10

【0083】

次に、方法200は、さらなる対象が、免疫チェックポイント遮断療法に対して、肯定的に応答する可能性が高いのか、及び/又は免疫チェックポイント遮断療法に対して、肯定的に応答する可能性が高くないのかを決定する、工程212へと進む。このような情報は、グラフィカルユーザインターフェース(GUI)により、報告書中の情報を含む情報を、使用者へと表示すること、電子メールを、使用者へと送付することによる、及び/又は他の任意の適する形の使用者への出力であり得る。例えば、対象のMFプロファイル、及び他の患者に関する情報は、図3~37に示されるGUIにより、使用者へと提供することができる。

20

【0084】

このようにして、患者を、既知のレスポnder及び非レスポnderの発現データと比較した、それらの発現データに基づき、レスポnder又は非レスポnderとして特定することができる。このような解析の1つの例を、図5Bに示すが、この場合、統計学的モデルの確度は、約94%であった。

【0085】

免疫チェックポイント遮断療法の投与は、患者を、免疫関連有害反応を経る、高危険性へと曝露する。したがって、本明細書で提供される、様々な技法を使用して、患者が、このような有害反応を経るのかどうかを決定することができる。

30

【0086】

図2Bは、本明細書に記載される技術についての、一部の実施形態に従い、さらなる対象が、免疫チェックポイント遮断療法に対して、有害反応を示す可能性が高いのかどうかを決定するための、例示的なコンピュータ実行可能な方法220のフローチャートである。

【0087】

方法220は、免疫チェックポイント遮断療法に対して、有害反応を示す対象と、有害反応を示さない対象とについての発現データを得る、工程222において始まる。上記で記載した通り、発現データは、対象の生物学的試料、及び/又はこのような情報を保存したデータベースから得ることができる。例えば、RNA発現データ、DNA発現データ、及びタンパク質発現データは、工程222において得ることができる。発現データは、本明細書で提供される解析を必要とする、任意の数の患者及び/又は単一の患者について得ることができる。発現データを得ることに関する、さらなる態様については、「発現データを得ること」と題する節に提示する。

40

【0088】

対象は、免疫チェックポイント遮断療法に対する任意の免疫媒介性有害反応を示し得る。一部の実施形態では、免疫媒介性有害反応は、臓器系、臓器、又は組織における自己免疫毒性である。臓器又は臓器系及び組織の例は、皮膚、肺、消化管、肝臓、筋肉、心臓、及び内分泌器官(例えば、甲状腺、副腎、下垂体、及び腎臓)を含むがこれらに限定されない。

【0089】

50

免疫媒介性有害反応の例は、下痢、掻痒、注入関連反応、発赤、高トランスアミナーゼ血症、横紋筋融解症、大腸炎、甲状腺機能低下症、肺炎、腎炎、肝炎、サイトカイン放出症候群、対麻痺、心膜液貯留、アルカリホスファターゼの増大、慢性腎疾患、低血圧、筋骨格痛、敗血症、副腎不全、糖尿病、及び下垂体炎を含むがこれらに限定されない。

【0090】

次に、方法220は、有害反応を示す対象と、有害反応を示さない対象との、遺伝子の発現レベルの差を決定する、工程224へと進む。例えば、遺伝子の発現レベルの差は、発現レベル、又は対数による変換発現レベルなどの変換発現レベルを比較することにより決定することができる。遺伝子の発現レベルの差は、遺伝子の発現レベルが、有害反応を示す対象と、有害反応を示さない対象との間で、上昇したのか、低減されたのかに依存しない絶対値として決定することができる。任意の数の遺伝子、並びに有害反応を示す、任意の数の対象、及び有害反応を示さない、任意の数の対象について、遺伝子の発現レベルの差を決定することができる。有害反応を示す患者と、有害反応を示さない患者との、遺伝子の発現レベルの差を決定することに関する、さらなる態様については、「発現レベル及び発現レベルの差」と題する節に提示する。

10

【0091】

次に、方法220は、有害反応を示す患者と、有害反応を示さない患者とにおいて、異なる形で発現する遺伝子のサブセットを特定する、工程226へと進む。例えば、有害反応を示す患者と、有害反応を示さない患者とにおいて、異なる形で発現する遺伝子のサブセットを、有害反応を示す患者における発現レベルが、有害反応を示さない患者におけるこの遺伝子の発現レベルと比較して変更された、任意の遺伝子として特定することができる。変更された遺伝子の発現レベルは、有害反応を示す患者と、有害反応を示さない患者との間の、この遺伝子の発現の上昇の場合もあり、低下の場合もある。任意の数の遺伝子、並びに/又は任意の数の、有害反応を示す対象と、有害反応を示さない対象について、異なる形で発現する遺伝子の、任意の数のサブセットを、本明細書に記載される通りに特定することができる。有害反応を示す対象と、有害反応を示さない対象とにおいて、異なる形で発現する遺伝子のサブセットを特定することに関する、さらなる態様については、「発現レベル及び発現レベルの差」と題する節に提示する。

20

【0092】

次に、方法220は、遺伝子のサブセットのうちの少なくとも一部と、発現データとを使用して、免疫チェックポイント遮断療法の有害事象を予測するための統計学的モデルを作成する、工程228へと進む。本明細書で使用される統計学的モデルについての態様は、「統計学的モデル」と題する節に提示する。統計学的モデルをトレーニングする態様については、上記の図2Aに記載した。

30

【0093】

次に、方法220は、さらなる対象についての、さらなる発現データを得る、工程230へと進む。さらなる対象についての発現データは、「発現データを得ること」と題する節において、更に詳細に記載される、任意の適切な手段により得ることができる。さらなる対象についての発現データは、有害反応を示す対象と、有害反応を示さない対象との発現データを得るために使用された方式と同じ方式で得ることができる。代替的に、又は加えて、さらなる対象についての発現データは、有害反応を示す対象と、有害反応を示さない対象との発現データを得るために使用された方式と異なる方式で得ることができる。

40

【0094】

次に、方法220は、さらなる対象が、免疫チェックポイント遮断療法に対して、有害事象を示す可能性が高いのか、及び/又は免疫チェックポイント遮断療法に対して、有害事象を示す可能性が高くないのかを決定する、工程232へと進む。このような情報は、グラフィカルユーザインターフェース(GUI)により、報告書中の情報を含む情報を、使用者へと表示すること、電子メールを、使用者へと送付することによる、及び/又は他の任意の適する形の使用者への出力であり得る。

【0095】

50

このようにして、患者を、有害反応を示す患者、又は有害反応を示さない患者として、既に特定された患者に由来する発現データと比較した、それらの発現データに基づき、有害反応を示す可能性が高い患者、又は有害反応を示す可能性が高くないとして患者として特定することができる。

【0096】

対象が、免疫チェックポイント遮断療法に应答する可能性が高いのかどうかを決定するために、発現レベル又は発現レベルの差違を使用し得ることを理解されたい。例えば、対象が、PD1阻害剤及び/又はCTLA4阻害剤に应答する可能性が高いのかどうかを決定するために、本明細書に記載される、ある特定の遺伝子の発現レベルを使用することができる。

【0097】

図2Cは、さらなる対象が、PD1阻害剤及び/又はCTLA4阻害剤に、肯定的に应答する可能性が高いのかどうかを決定するための、例示的なコンピュータ実行可能な方法240のフローチャートである。方法240は、PD1、PDL1、及び/又はPDL2を阻害する分子又は抗体などのPD1阻害剤、例えば、プレムプロリズマブに対する应答を決定するために使用することができる。方法240はまた、CTLA4を阻害する分子又は抗体などのCTLA4阻害剤、例えば、イピリズマブ又はトレメリムマブに対する应答を決定するためにも使用することができる。

【0098】

方法240は、PD1阻害剤及び/又はCTLA4阻害剤に対するレスポンドー及び非レスポンドーについての発現データを得る、工程242において始まる。発現データは、「発現データを得ること」と題する節において、更に詳細に記載される、任意の適切な手段を使用して、多様な供給源から得ることができる。上記に記載した通り、発現データは、対象の生物学的試料、及び/又はこのような情報を保存したデータベースから得ることができる。例えば、RNA発現データ、DNA発現データ、及びタンパク質発現データは、工程242において得ることができる。発現データは、本明細書で提供される解析を必要とする、任意の数の患者及び/又は単一の患者について得ることができる。発現データを得ることに関する、さらなる態様については、「発現データを得ること」と題する節に提示する。

【0099】

次に、方法240は、少なくとも3つの遺伝子についての、遺伝子の発現レベルを決定する、工程244へと進む。以下の遺伝子: BRAF、ACVR1B、MPRIP、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPI1、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1のうちの少なくとも3つの発現レベルは、本明細書に記載される通りに決定することができる。

【0100】

各遺伝子の発現レベルを決定することを含む、3つの遺伝子の任意の組合せ、又は3つを超える遺伝子の任意の組合せの発現レベルを決定することができる。発現レベルは、RNA発現レベル、DNA発現レベル、及び/又はタンパク質発現レベルであり得る。任意の数のレスポンドー及び非レスポンドーについての遺伝子発現レベルは、本明細書に記載される通りに決定することができる。レスポンドーと非レスポンドーとの間で遺伝子の発現レベルを決定することに関する、さらなる態様については、「発現レベル及び発現レベルの差違」と題する節に提示する。

【0101】

次に、方法240は、少なくとも3つの、決定された遺伝子の発現レベルと、発現データを使用してトレーニングされた統計学的モデルとに基づき、対象が、PD1阻害剤及び/又はCTLA4阻害剤に、肯定的に应答する可能性が高いのかどうかを決定する、工程246へと進む。発現データを使用して、統計学的モデルをトレーニングすることに関する態様については、前出の図2A及び図2Bに記載した。患者の应答又はその欠如に関する情報は、グラフィカ

10

20

30

40

50

ルユーザインターフェース(GUI)により、報告書中の情報を含む情報を、使用者へと表示すること、電子メールを、使用者へと送付することによる、及び/又は他の任意の適する形の使用者への出力であり得る。

【0102】

このようにして、患者を、それらの遺伝子の発現レベルに基づき、PD1阻害剤及び/又はCTLA4阻害剤に対するレスポナー又は非レスポナーとして特定することができる。この情報は、PD1阻害剤及び/又はCTLA4阻害剤による処置のコースを決定し、且つ/又は臨床試験に参加する患者の適性を査定するために有用であり得る。

【0103】

発現データ

本明細書に記載されるシステム及び方法は、免疫チェックポイント遮断療法に対するレスポナーにおいて、免疫チェックポイント遮断療法に対する非レスポナーと比較して、異なる形で発現することが見出された遺伝子の特定に、少なくとも部分的に基づく。免疫チェックポイント遮断療法に対する患者の応答又はその欠如を示す、遺伝子の示差的発現は、患者の発現データなど、患者特異的情報から得ることができる。

【0104】

本明細書で使用される、「発現データ」という用語は、遺伝子又はその産物(例えば、RNA及び/又はタンパク質)の発現を示す、任意のデータを指す。一部の実施形態では、発現データは、DNAの発現データである。一部の実施形態では、発現データは、RNAの発現データである。一部の実施形態では、発現データは、タンパク質の発現データである。発現データは、本明細書に記載される、様々な供給源から得ることができる。

【0105】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるシステム及び方法は、複数の遺伝子について、発現レベルを得る工程をもたらす。一部の実施形態では、複数の遺伝子は、少なくとも3つの遺伝子を含む。一部の実施形態では、複数の遺伝子は、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、少なくとも80、少なくとも90、少なくとも100、少なくとも200、少なくとも300、少なくとも400、少なくとも500、少なくとも1000、少なくとも2000、少なくとも3000、少なくとも4000、少なくとも5000、少なくとも10000、少なくとも100000、又はこれを超える遺伝子を含む。

【0106】

発現データは、任意の遺伝子又はその産物についての発現データを包摂する。遺伝子の例は、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1を含むがこれらに限定されない。

【0107】

一部の実施形態では、発現データは、免疫チェックポイント遮断療法に対する患者の応答又はその欠如を予測するように、本明細書で提供されるシステム及び方法により活用される。一部の実施形態では、発現データは、患者が、免疫チェックポイント遮断療法に対して、1又は複数の有害反応を示し得るのか、示しえないのかを予測するように、本明細書で提供されるシステム及び方法により活用される。

【0108】

発現レベル及び発現レベルの差違

一部の実施形態では、発現データを、免疫チェックポイント遮断療法に対する患者の応答又はその欠如を示す遺伝子又はその産物の発現レベルを決定するために使用することが

10

20

30

40

50

できる。本明細書で使用される、「発現レベル」という用語は、遺伝子又はその産物(例えば、RNA及び/又はタンパク質)の発現レベルを指す。したがって、一部の実施形態では、発現レベルは、DNA、RNA、及び/又はタンパク質のレベルを指す場合がある。

【0109】

本明細書で記載される発現レベルは、免疫チェックポイント遮断療法に応答した対象(例えば、レスポンドー)から得られた試料中の発現レベルであって、免疫チェックポイント遮断療法に応答しなかった対象(例えば、非レスポンドー)から得られた試料中の、対応する発現レベルと比較した場合、少なくとも1%(例えば、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、又はこれを超えて)ずれる(例えば、上昇又は低下する)発現レベルであり得る。

10

【0110】

本明細書で記載される、遺伝子の発現レベルは、免疫チェックポイント遮断療法に応答した対象(例えば、レスポンドー)から得られた試料中の、遺伝子の発現レベルであって、免疫チェックポイント遮断療法に応答しなかった対象(例えば、非レスポンドー)から得られた試料中の、同じ遺伝子の発現レベルと比較した場合、少なくとも1%(例えば、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、又はこれを超えて)ずれる(例えば、上昇又は低下する)発現レベルであり得る。

【0111】

本明細書で記載される、DNAの発現レベルは、免疫チェックポイント遮断療法に応答した対象(例えば、レスポンドー)から得られた試料中の、DNAの発現レベルであって、免疫チェックポイント遮断療法に応答しなかった対象(例えば、非レスポンドー)から得られた試料中の、同じDNAの発現レベルと比較した場合、少なくとも1%(例えば、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、又はこれを超えて)ずれる(例えば、上昇又は低下する)発現レベルであり得る。

20

【0112】

本明細書で記載される、RNAの発現レベルは、免疫チェックポイント遮断療法に応答した対象(例えば、レスポンドー)から得られた試料中の、RNAの発現レベルであって、免疫チェックポイント遮断療法に応答しなかった対象(例えば、非レスポンドー)から得られた試料中の、同じRNAの発現レベルと比較した場合、少なくとも1%(例えば、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、又はこれを超えて)ずれる(例えば、上昇又は低下する)発現レベルであり得る。

30

【0113】

本明細書で記載される、タンパク質の発現レベルは、免疫チェックポイント遮断療法に応答した対象(例えば、レスポンドー)から得られた試料中の、タンパク質の発現レベルであって、免疫チェックポイント遮断療法に応答しなかった対象(例えば、非レスポンドー)から得られた試料中の、同じタンパク質の発現レベルと比較した場合、少なくとも1%(例えば、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、又はこれを超えて)ずれる(例えば、上昇又は低下する)発現レベルであり得る。

40

【0114】

本明細書で記載されるシステム及び方法は、対象(例えば、レスポンドー又は非レスポンドー)における、遺伝子又はその産物の、任意の数の発現レベルを得る工程をもたらす。一部の実施形態では、本明細書で記載されるシステム及び方法は、遺伝子又はその産物の、少なくとも1つの発現レベルを得る工程をもたらす。一部の実施形態では、本明細書で記載されるシステム及び方法は、対象における、遺伝子又はその産物の、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、

50

少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、少なくとも80、少なくとも90、少なくとも100、少なくとも200、少なくとも300、少なくとも400、少なくとも500、少なくとも1000、少なくとも2000、少なくとも3000、少なくとも4000、少なくとも5000、少なくとも10000、少なくとも100000、又はこれを超える発現レベルを得る工程をもたらす。

【0115】

発現レベルは、任意の数の対象について決定することができる。一部の実施形態では、発現レベルを、少なくとも1例の対象について決定する。一部の実施形態では、発現レベルを、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、少なくとも80、少なくとも90、少なくとも100、少なくとも200、少なくとも300、少なくとも400、少なくとも500、少なくとも1000、少なくとも2000、少なくとも3000、少なくとも4000、少なくとも5000、少なくとも10000、少なくとも100000例、又はこれを超える対象について決定する。

10

【0116】

一部の実施形態では、発現データを、免疫チェックポイント遮断療法に対する患者の応答又はその欠如を示す遺伝子又はその産物について、発現レベルの差違を決定するために使用することができる。本明細書で使用される、「発現レベルの差違」という用語は、免疫チェックポイント遮断療法に対する非レスポンドーにおける、遺伝子又はその産物(例えば、RNA及び/又はタンパク質)の発現レベルと異なる、免疫チェックポイント遮断療法に対するレスポンドーにおける、遺伝子又はその産物(例えば、RNA及び/又はタンパク質)の発現レベルを指す。例えば、遺伝子又はその産物の発現レベルは、レスポンドーにおいて、非レスポンドーにおける、同じ遺伝子又はその産物の発現レベルと比べて、少なくとも1%(例えば、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、又はこれを超えて)上昇したレベル又は低減されたレベルを有し得る。

20

30

【0117】

発現レベルの差違は、レスポンドーにおける発現レベル、又は遺伝子若しくはその産物の変換発現レベル(例えば、レベルの対数変換)を、非レスポンドーにおける場合と比較すること、及びこの逆により決定することができる。一部の実施形態では、発現レベルの差違を、レスポンドーにおける、遺伝子若しくはその産物の発現レベル、又は遺伝子若しくはその産物の変換発現レベル(例えば、レベルの対数変換)を、非レスポンドーにおける場合と比較することにより決定する。一部の実施形態では、発現レベルの差違を、非レスポンドーにおける、遺伝子若しくはその産物の発現レベル、又は遺伝子若しくはその産物の変換発現レベル(例えば、レベルの対数変換)を、レスポンドーにおける場合と比較することにより決定する。

40

【0118】

本明細書に記載されるシステム及び方法は、任意の例数の、レスポンドーと非レスポンドーとの発現レベルの差違を決定する工程をもたらす。一部の実施形態では、本明細書に記載されるシステム及び方法は、少なくとも1例の、レスポンドーと非レスポンドーとの発現レベルの差違を決定する工程をもたらす。一部の実施形態では、本明細書に記載されるシステム及び方法は、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、少なくとも80、少なくとも90、少なく

50

も100、少なくとも200、少なくとも300、少なくとも400、少なくとも500、少なくとも1000、少なくとも2000、少なくとも3000、少なくとも4000、少なくとも5000、少なくとも10000、少なくとも100000例、又はこれを超える、レスポonderと非レスポonderとの発現レベルの差を得る工程をもたらす。

【0119】

一部の実施形態では、発現レベルの差は、複数の対象の中の各対象について決定することができる。本明細書で使用される、「複数の対象」という用語は、免疫チェックポイント遮断療法に対するレスポonderと、免疫チェックポイント遮断療法に対する非レスポonderとを有する対象の群を指す。複数の対象は、免疫チェックポイント遮断療法に対するレスポonderの数、及び/又は免疫チェックポイント遮断療法に対する非レスポonderの数において限定されない。

10

【0120】

一部の実施形態では、複数の対象は、免疫チェックポイント遮断療法に対する、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、少なくとも80、少なくとも90、少なくとも100、少なくとも200、少なくとも300、少なくとも400、少なくとも500、少なくとも1000、少なくとも2000、少なくとも3000、少なくとも4000、少なくとも5000、少なくとも10000、少なくとも100000例、又はこれを超えるレスポonderを含む。

20

【0121】

一部の実施形態では、複数の対象は、免疫チェックポイント遮断療法に対する、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、少なくとも80、少なくとも90、少なくとも100、少なくとも200、少なくとも300、少なくとも400、少なくとも500、少なくとも1000、少なくとも2000、少なくとも3000、少なくとも4000、少なくとも5000、少なくとも10000、少なくとも100000例、又はこれを超える非レスポonderを含む。

30

【0122】

本明細書に記載されるシステム及び方法は、決定された発現レベルの差を使用して、免疫チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程をもたらす。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程は、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポonderと非レスポonderとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む。

【0123】

任意の数の遺伝子を、免疫チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセット内に組み入れることができる。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットは、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、少なくとも60、少なくとも70、少なくとも80、少なくとも90、少なくとも100、少なくとも200、少なくとも300、少なくとも400、少なくとも500、少なくとも1000、少なくとも2000、少なくとも3000、少なくとも4000、少なくとも5000、少なくとも10000、少なくとも100000、又はこれを超える遺伝子を含む。

40

【0124】

一部の実施形態では、閾値レベルは、所定のレベルであり得る。このような所定のレベ

50

ルは、レスポンドー又は非レスポンドーにおける発現レベルを表し得る。所定のレベルは、様々な形態を取り得る。例えば、所定のレベルは、中央値又は平均値など、単一のカットオフ値であり得る。一部の実施形態では、所定のレベルは、レスポンドーにおける発現レベルの、非レスポンドーにおける発現レベルとの比較に基づき確立することができる。代替的に、所定のレベルは、レスポンドー又は非レスポンドーにおける発現レベルを含む範囲、例えば、これらを表す範囲であり得る。

【0125】

本明細書に記載されるシステム及び方法は、さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程をもたらす。本明細書で使用される、「さらなる発現データ」という用語は、免疫チェックポイント遮断療法に対するレスポンドーと、免疫チェックポイント遮断療法に対する非レスポンドーとを有する複数の対象の中の対象ではない、単一のさらなる対象の発現データを指す。さらなる発現データ及び統計学的モデルを使用して、本明細書に記載されるシステム及び方法は、さらなる対象の、免疫チェックポイント遮断療法に対する応答又はその欠如を決定することをもたらす。

【0126】

統計学的モデル

本開示の態様は、発現データを使用して、免疫チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルに関するシステム及び方法を提供する。

【0127】

統計学的モデルのトレーニングは、多様な技法を使用して達することができる。一部の実施形態では、統計学的モデルをトレーニングする工程は、複数の回帰変数を有する一般化線形モデルをトレーニングすることを含む。一部の実施形態では、統計学的モデルをトレーニングする工程は、複数の回帰変数を有するロジスティック回帰モデルをトレーニングすることを含む。一部の実施形態では、統計学的モデルをトレーニングする工程は、それぞれの遺伝子の回帰変数を統計学的モデルへと反復的に追加することを含む。

【0128】

一部の実施形態では、ロジスティック回帰モデルは、複数の回帰変数について、それぞれの複数の重みを含み、統計学的モデルのパラメータを推定することは、複数の対象についての発現データと、複数の対象のうちどの対象が、免疫チェックポイント遮断療法に反応したのか、及び/又は複数の対象のうちどの対象が、免疫チェックポイント遮断療法に反応しなかったのかを指し示す情報とを使用して、複数の重みを推定することを含む。

【0129】

一部の実施形態では、回帰変数を反復的に追加することは、遺伝子のサブセット内の候補遺伝子を特定すること；現行の統計学的モデルを、候補遺伝子の回帰変数を用いて増強して、増強型統計学的モデルを得ること；増強型統計学的モデルの性能を査定すること；及び候補遺伝子の回帰変数を、性能を査定した結果に基づき現行の統計学的モデルへと追加することを決定することを含む。一部の実施形態では、増強型統計学的モデルの性能を査定することは、受信者動作特性曲線下面積(ROC AUC)統計を得ることを含む。

【0130】

統計学的モデルをトレーニングする場合に、回帰変数の異なる群を使用することができる。一部の実施形態では、回帰変数の群は、予測因子の遺伝子組の各々の回帰変数を含む。一部の実施形態では、回帰変数の群の各々は、予測因子の遺伝子組のメンバーのそれぞれの対についての遺伝子の対の比を表す。本明細書で使用される、「チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセット」という用語は、発現レベル及び/又は発現レベルの差違が、免疫チェックポイント遮断療法に対する応答又はその欠如を指し示す遺伝子組を指す。本明細書で使用される、「予測因子の遺伝子組」という用語は、本明細書に記載される免疫チェックポイント療法に対する応答又はその欠如を予測するための統計学的モデルにおける使用のための、チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットから選択される遺伝子組である。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 1 】

予測因子の遺伝子組は、任意の数の遺伝子を含み得る。一部の実施形態では、予測因子の遺伝子組は、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも25、少なくとも30、少なくとも40、少なくとも50、又はこれを超える遺伝子を含む。予測因子の遺伝子組は、任意の数の遺伝子を含み得る。一部の実施形態では、予測因子の遺伝子組は、最大で6つ、最大で7つ、最大で8つ、最大で9つ、最大で10、最大で11、最大で12、最大で13、最大で14、最大で15、最大で16、最大で17、最大で18、最大で19、最大で20、最大で25、最大で30、最大で40、又は最大で50の遺伝子を含む。

10

【 0 1 3 2 】

一部の実施形態では、予測因子の遺伝子組は、BRAF、ACVR1B、MPRIP、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる遺伝子の群のうちの少なくとも2つ(例えば、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、又は60)を含む。

20

【 0 1 3 3 】

一部の実施形態では、予測因子の遺伝子組は、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる遺伝子の群のうちの少なくとも2つ(例えば、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、又は37)を含む。

30

【 0 1 3 4 】

一部の実施形態では、予測因子の遺伝子組は、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1を含む。

【 0 1 3 5 】

一部の実施形態では、予測因子の遺伝子組は、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる。

【 0 1 3 6 】

本明細書に記載される統計学的モデルは、1又は複数の従属変数の組を含み得る。一部の実施形態では、統計学的モデルは、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含む。

40

【 0 1 3 7 】

本明細書に記載されるシステム及び方法では、任意の数の比を使用することができる。一部の実施形態では、比は、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも25、若しくは少なくとも30、又はこれを超える比を含む。一部の実施形態では、比は、最大で2つ、最大で3つ、最大で4つ、最大で5つ、最大で6つ、最大で7つ、最大で8つ、最大で9つ、最大で10、最大で11、最大で12、最大で13、最大で14、最大で15、最大で16、最大で17、

50

最大で18、最大で19、最大で20、最大で25、又は最大で30の比を含む。

【 0 1 3 8 】

一部の実施形態では、遺伝子は、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1から選択される。

【 0 1 3 9 】

一部の実施形態では、遺伝子は、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1から選択される。一部の実施形態では、遺伝子は、BRAF、RAI14、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、及びSNX6を含む。一部の実施形態では、遺伝子は、BRAF、RAI14、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、及びSNX6からなる。

10

【 0 1 4 0 】

一部の実施形態では、少なくとも2つ(例えば、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20)の遺伝子比は、BRAF:RAI14、ACVR1B:MPRIP、ACVR1B:COPS3、PRKAG1:STX2、NLRX1:ELAC2、MON1B:STX2、ARF3:MPRIP、ARPIN:MPRIP、SPRYD3:FLI1、TIRAP:MPRIP、GSE1:RAI14、POLR3K:HAUS8、RAB40C:HAUS8、PIGO:MPRIP、MFHAS1:USP13、GSE1:NPIPA1、DPH6:STX2、ERLIN2:RAI14、CES2:LHFP、及びNAIF1:HAUS8から選択される。

20

【 0 1 4 1 】

一部の実施形態では、少なくとも2つ(例えば、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、又は200)の遺伝子比は、MON1B:STX2、FAM234A:LIN37、DPH6:STX2、BRAF:RAI14、ADCK2:C14ORF80、POLR3K:HAUS8、URB1:TMEM181、GCLC:NEK3、RAB40C:HAUS8、NLRX1:ELAC2、CMIP:ROBO4、NXT2:FBXO5、EIF3H:NEK3、EHHADH:SNX6、DMTN:RASD1、SLC46A1:RBM8A、ACVR1B:GTF2H2、NPEPPS:HDAC2、CXCL16:BASP1、MFHAS1:DYRK3、ACVR1B:USP13、DPH6:C14ORF166、CES2:LHFP、ACVR1B:DCP1B、NAIF1:HDGFRP2、ABCC1:TRIO、GPR107:STX2、ZDHHC7:USP13、PRKAG1:TSEN2、PC:HAUS8、LRBA:CEP192、POM121C:CNPY4、KAT14:SETD5、SLC35A5:SNX6、ATP6V1A:GTDC1、TXNL4B:AKAP8L、SLC36A1:HAUS8、PSAP:SH3BP5、CMIP:OLFML2B、TATDN3:NEK3、TASP1:DDX5、SDC4:FUT8、TMEM254:COPS3、ARF3:MPRIP、SLC46A1:PMF1-BGLAP、ATP6V1A:FBXO30、MFHAS1:C2CD5、ERAP1:SYNE1、F11R:FYN、RCHY1:RNF146、ATP6V1A:PDCD5、ACVR1B:ELAC2、CLN3:HAUS8、NAIF1:HAUS8、PRKAG1:SOCS4、HNRNPH2:USP13、TPD52:MTRF1L、ACVR1B:C14ORF80、IST1:NPIPA1、DPH6:TCEAL1、CSNK2A1:MRGBP、CXCL16:FILIP1L、AGK:USP13、MYO18A:FYN、SIRPA:FLII、C16ORF58:FLII、TRIM11:AKAP8L、MFHAS1:DMPK、JMJD8:AKAP8L、DIAPH1:SYNE1、BCKDHA:HAUS8、TMEM254:PSMC5、ACVR1B:HTRA2、MON1B:SYNE1、DCAKD:PMF1-BGLAP、VWA5A:RASD1、TPD52:TRA2A、ZMIZ1:STX2、NUB1:C2CD5、GSE1:RAI14、AGFG1:STX2、NXT2:TRA2A、ACSS1:NPIPA5、FBXW8:USP13、CMIP:TRIO、AGPAT3:FYN、PSMF1:PTOV1、CREG1:TARS、SLC46A1:CEP131、SIRPA:SERPINF1、DNAJA2:HDAC2、ERLIN2:RAI14、FAM234A:ZNF428、CHMP1A:LIN37、FAM110A:TCF7、ACVR1B:COPS3、GSE1:DDX11、CREG1:ARFGAP3、BRPF3:USP13、MFHAS1:USP13、LAMP1:MAPK7、ACSS1:PMF1-BGLAP、SUFU:TRIO、ARF3:DAD1、NLRX1:TRA2A、NLRX1:SLC39A13、CMIP:SH3BP5、PPIF:HAUS8、ANKRD13A:SOCS4、F8:SYNE1、ATP6V1A:USP48、ACVR1B:MPRIP、TMEM141:HAUS8、TIRAP:MPRIP、ZDHHC12:HAUS8、SLC46A1:MED9、MFHAS1:NCAPD2、ERBB2:CENPL、JMJD7:PQBP1、PHKG2:AKAP8L、SLC36A1:SLC26A6、ATP6V1A:SPDL1、DCTN5:CEP89、IPPK:STX2、LAMB3:ADM、ARPIN:MPRIP、SLC46A1:FYN、ACVR

30

40

50

1B:LTV1、GDE1:ZNF576、DMTN:GFPT2、LCMT2:RDH11、ACVR1B:CCDC66、ACVR1B:NEK3、SEC24B:MAP3K7、ZNF764:AKAP8L、CHMP1A:HAUS8、PIGO:USP13、ARF3:MAPK7、GSE1:CCDC66、ACVR1B:METTL17、C20ORF196:HAUS8、ARF3:CBY1、BRPF3:MPRIP、SLC46A1:PSMC5、CMTR2:MAP3K7、TASP1:CCDC66、BRPF3:PIP5K1A、PIGO:FLII、MYO18A:ACIN1、PSMF1:AKAP8L、FBXW11:LTV1、CXCL16:ADAMTS2、SPRYD3:FLII、DPH6:FRA10AC1、PDXK:HAUS8、ACVR1B:WDR45B、MON1B:SMIM10L1、LAT:PRRX1、WDR24:AKAP8L、EHHADH:CCDC174、ACVR1B:CEP89、MFHAS1:ODF2、ALDH6A1:GOPC、GSE1:NBPF14、EHHADH:MEX3C、BRPF3:STX2、EHHADH:GTF2H2、PIGO:MPRIP、PRKAG1:STX2、EHHADH:SMIM10L1、SLC36A1:SH3PXD2A、ADCK2:STX2、SORD:PDCD5、ACVR1B:LLGL1、LAMTOR3:ZNF644、PIM1:MICAL2、CREG1:NP1PA1、GSE1:NP1PA1、PRR13:HAUS8、WDR55:RAD1、CMIP:NID2、DIAPH1:TARS、SNAP23:SNX6、GSE1:TSPYL2、C2ORF68:NP1PA1、MFHAS1:TRIO、DPH6:CGRRF1、KIF13B:STX2、PTK2B:TCF7、ATP2A2:STX2、ANKS1A:USP13、JRK:NEK3、LRBA:DDX5、IDH2:HAUS8、CCNF:HAUS8、CMIP:CHN1、STAU2:STX2、ACSS1:LHFP、GSR:STX2、IGF2R:FYN、CXCL16:ACVRL1から選択される。

10

【0142】

一部の実施形態では、比は、BRAFR114、PRKAG1:STX2、AGPAT3:FYN、CMIP:ROBO4、RAB40C:HAUS8、SNAP23:SNX6からなる。

【0143】

発現データの取得

本明細書に記載のような発現データは、様々な供給源から得ることができる。一部の実施形態では、発現データは、患者に由来する生物学的試料を分析することにより得ることができる。患者に対する1又は複数の免疫チェックポイント阻害剤処置の有効性を予測するための、本明細書に記載される方法を実施する前に、生物学的試料を解析することができる。一部のこのような実施形態では、生物学的試料から得られたデータを保存し(例えば、データベース内に)、患者について、1又は複数の処置の有効性を予測するための、本明細書に記載される技法の実施時にアクセスすることができる。したがって、一部の実施形態では、発現データは、少なくとも1例の患者について、発現データを含むデータベースから得られる。

20

【0144】

生物学的試料

対象(すなわち、患者又は個体)に由来する、任意の生物学的試料を解析して、本明細書に記載される発現データを得ることができる。一部の実施形態では、生物学的試料は、がん性細胞又は前がん性細胞を有することが知られているか又は有することが疑われる対象に由来する任意の試料であってもよい。

30

【0145】

生物学的試料は、これらに限定されないが、以下のものを含む、対象の身体の任意の供給源に由来してもよい:任意の流体[血液(例えば、全血、血清、又は血漿)、唾液、涙、滑液、脳脊髄液、胸水、囲心腔液、腹水、及び/又は尿等]、毛、皮膚(表皮、真皮、及び/又は下皮の部分を含む)、中咽頭、咽頭喉頭部、食道、胃、気管支、唾液腺、舌、口腔、鼻腔、腔腔、肛門腔、骨、骨髄、脳、胸腺、脾臓、小腸、盲腸、結腸、直腸、肛門、肝臓、胆管、膵臓、腎臓、尿管、膀胱、尿道、子宮、膣、外陰、卵巣、頸部、陰囊、陰茎、前立腺、睾丸、精囊、及び/又は任意のタイプの組織(例えば、筋組織、上皮組織、結合組織、又は神経組織)。

40

【0146】

生物学的試料は、例えば、体液、1つ又は複数の細胞、組織片、又は器官の一部若しくは全ての試料を含む、任意のタイプの試料であってもよい。ある特定の実施形態では、1つの試料を、分析のために対象から採取することになる。一部の実施形態では、1つよりも多くの(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20個、又はそれよりも多くの)試料を、分析のために対象から採取してもよい。一部の実施形態では、対象に由来する1つの試料が分析されることになる。ある特定の実施形態では、1つよりも多くの(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16

50

、17、18、19、20個、又はそれよりも多くの)試料を分析してもよい。対象に由来する1つよりも多くの試料を分析する場合、試料を同時に調達してもよく(例えば、1つよりも多くの試料を同じ手順で採取してもよく)、又は試料を異なる時点で採取してもよい(例えば、最初の手順の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10日後;1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週後;1、2、3、4、5、6、7、8、9、10カ月後、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10年後、又は10、20、30、40、50、60、70、80、90、100年後の手順を含む異なる手順中に)。2番目又はその後の試料は、同じ領域(例えば、同じ腫瘍又は組織区域)又は異なる領域(例えば、異なる腫瘍を含む)から採取又は得てもよい。2番目又はその後の試料は、1つ又は複数の治療後に対象から採取又は得てもよく、同じ領域又は異なる領域から採取してもよい。例として、2番目又はその後の試料は、各試料中のがんが異なる特徴を有するか否か(例えば、患者の2つの物理的に別個の腫瘍から採取された試料の場合)、又はがんが1つ又は複数の治療に応答したか否か(例えば、治療前後の同じ腫瘍又は異なる腫瘍に由来する2つ以上の試料の場合)の決定に有用であり得る。

10

【0147】

本明細書に記載の生物学的試料はいずれも、任意の公知の技法を使用して対象から得ることができる。一部の実施形態では、生物学的試料は、外科手技(例えば、腹腔鏡下手術、顕微鏡下手術、又は内視鏡検査)、骨髄生検、パンチ生検、内視鏡生検、又は針生検(例えば、細針吸引、コア針生検、真空生検、又は画像誘導下生検)から得ることができる。一部の実施形態では、少なくとも1つの生物学的試料の各々は、体液試料、細胞試料、又は組織生検である。

20

【0148】

一部の実施形態では、1つ又は1つよりも多くも細胞(つまり、細胞試料)は、スクレイブ(scrape)法又はブラシ(brush)法を使用して対象から得ることができる。細胞試料は、例えば、以下の区域:頸部、食道、胃、気管支、又は口腔の1つ又は複数からを含む、対象の身体の任意の区域から又は対象の身体から得ることができる。一部の実施形態では、対象に由来する1つ又は1つよりも多くの組織片(例えば、組織生検)を使用してもよい。ある特定の実施形態では、組織生検は、がん性細胞を有することが知られているか又は有することが疑われる1つ又は複数の腫瘍又は組織に由来する1つ又は1つよりも多くの(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10個、又は10個よりも多くの)試料を含んでいてもよい。

30

【0149】

試料分析

本明細書に記載されるシステム及び方法は、患者及び/又は患者のがんの複数の遺伝子について、発現レベルの差違に、少なくとも部分的に基づく。このような情報を、本明細書に記載される通り、対象(例えば、患者)の生物学的試料から得ることができる。

【0150】

任意のタイプの解析を、対象に由来する生物学的試料に対して実施することができる。一部の実施形態では、血液解析を、対象に由来する生物学的試料に対して実施する。一部の実施形態では、サイトメトリ解析を、対象に由来する生物学的試料に対して実施する。一部の実施形態では、組織学的解析を、対象に由来する生物学的試料に対して実施する。一部の実施形態では、免疫組織学的解析を、対象に由来する生物学的試料に対して実施する。

40

【0151】

任意のタイプの配列決定データを、対象の生物学的試料から得ることができる。一部の実施形態では、配列決定データは、DNA配列決定データである。一部の実施形態では、配列決定データは、RNA配列決定データである。一部の実施形態では、配列決定データは、プロテオーム配列決定データである。

【0152】

このような配列決定データを、任意の公知の技法により得ることができる。一部の実施形態では、配列決定データを、全ゲノム配列決定(WGS)から得る。一部の実施形態では、配列決定データを、全エクソーム配列決定(WES)から得る。一部の実施形態では、配列決

50

定データを、全トランスクリプトーム配列決定から得る。一部の実施形態では、配列決定データを、mRNA配列決定から得る。一部の実施形態では、配列決定データを、DNA/RNAハイブリダイゼーションから得る。一部の実施形態では、配列決定データを、マイクロアレイから得る。一部の実施形態では、配列決定データを、DNA/RNAチップから得る。一部の実施形態では、配列決定データを、PCRから得る。一部の実施形態では、配列決定データを、一塩基多型(SNP)遺伝子型解析から得る。

【0153】

複数の遺伝子についての発現データ(例えば、発現レベルを指し示す)は、生物学的試料から得ることができる。検討され得る遺伝子の数に限界はない。例えば、発現レベルを検討し得る遺伝子の数に限界はない。

10

【0154】

例として、4つ若しくはそれよりも多くの、5つ若しくはそれよりも多くの、6つ若しくはそれよりも多くの、7つ若しくはそれよりも多くの、8つ若しくはそれよりも多くの、9つ若しくはそれよりも多くの、10個若しくはそれよりも多くの、11個若しくはそれよりも多くの、12個若しくはそれよりも多くの、13個若しくはそれよりも多くの、14個若しくはそれよりも多くの、15個若しくはそれよりも多くの、16個若しくはそれよりも多くの、17個若しくはそれよりも多くの、18個若しくはそれよりも多くの、19個若しくはそれよりも多くの、20個若しくはそれよりも多くの、21個若しくはそれよりも多くの、22個若しくはそれよりも多くの、23個若しくはそれよりも多くの、24個若しくはそれよりも多くの、25個若しくはそれよりも多くの、26個若しくはそれよりも多くの、27個若しくはそれよりも多くの、28個若しくはそれよりも多くの、29個若しくはそれよりも多くの、30個若しくはそれよりも多くの、40個若しくはそれよりも多くの、50個若しくはそれよりも多くの、60個若しくはそれよりも多くの、70個若しくはそれよりも多くの、80個若しくはそれよりも多くの、90個若しくはそれよりも多くの、100個若しくはそれよりも多くの、125個若しくはそれよりも多くの、150個若しくはそれよりも多くの、175個若しくはそれよりも多くの、200個若しくはそれよりも多くの、225個若しくはそれよりも多くの、250個若しくはそれよりも多くの、275個若しくはそれよりも多くの、又は300個若しくはそれよりも多くの遺伝子を、本明細書に記載の任意の評価に使用することができる。別の一組の例として、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10個、少なくとも11個、少なくとも12個、少なくとも13個、少なくとも14個、少なくとも15個、少なくとも16個、少なくとも17個、少なくとも18個、少なくとも19個、少なくとも20個、少なくとも21個、少なくとも22個、少なくとも23個、少なくとも24個、少なくとも25個、少なくとも26個、少なくとも27個、少なくとも28個、少なくとも29個、少なくとも30個、少なくとも40個、少なくとも50個、少なくとも60個、少なくとも70個、少なくとも80個、少なくとも90個、少なくとも100個、少なくとも125個、少なくとも150個、少なくとも175個、少なくとも200個、少なくとも225個、少なくとも250個、少なくとも275個、又は少なくとも300個の遺伝子を、本明細書に記載の任意の評価に使用することができる。更なる一組の例として、最大で4つ、最大で5つ、最大で6つ、最大で7つ、最大で8つ、最大で9つ、最大で10個、最大で11個、最大で12個、最大で13個、最大で14個、最大で15個、最大で16個、最大で17個、最大で18個、最大で19個、最大で20個、最大で21個、最大で22個、最大で23個、最大で24個、最大で25個、最大で26個、最大で27個、最大で28個、最大で29個、最大で30個、最大で40個、最大で50個、最大で60個、最大で70個、最大で80個、最大で90個、最大で100個、最大で125個、最大で150個、最大で175個、最大で200個、最大で225個、最大で250個、最大で275個、又は最大で300個の遺伝子を、本明細書に記載の任意の評価に使用することができる。

20

30

40

【0155】

複数の遺伝子の発現データ(例えば、発現レベルを示す)を獲得するためには、対象に由来する試料に対して、任意の方法を使用することができる。一組の例として、発現データは、RNA発現データ、DNA発現データ、又はタンパク質発現データであってもよい。

【0156】

50

DNA発現データは、一部の実施形態では、対象に由来する試料中のDNAのレベルを指す。がんを有する対象に由来する試料中のDNAのレベルは、がん、例えばがん患者の試料中の遺伝子複製を有しない対象に由来する試料中のDNAのレベルと比較して上昇している場合がある。がんを有する対象に由来する試料中のDNAのレベルは、がん、例えばがん患者の試料中の遺伝子枯渇を有しない対象に由来する試料中のDNAのレベルと比較して低減されている場合がある。

【0157】

DNA発現データは、一部の実施形態では、試料中の発現されたDNA(又は遺伝子)のデータ、例えば、患者の試料中の発現された遺伝子の配列決定データを指す。そのようなデータは、一部の実施形態では、患者が、特定のがんに関連する1つ又は複数の突然変異を有する

10

【0158】

RNA発現データは、これらに限定されないが、以下のものを含む、当技術分野で公知の任意の方法を使用して獲得することができる:全トランスクリプトーム配列決定、全RNA配列決定、mRNA配列決定、標的化RNA配列決定、低分子RNA配列決定、リボソームプロファイリング、RNAエクソームキャプチャーシーケンシング、及び/又はディープRNAシーケンシング。DNA発現データは、DNA配列決定の任意の公知の方法を含む、当技術分野で公知の任意の方法を使用して獲得することができる。例えば、DNA配列決定を使用して、対象のDNAの1つ又は複数の突然変異を特定することができる。DNAを配列決定するための当技術分野で使用される任意の技法を、本明細書に記載の方法及びシステムと共に使用することができる。一組の例として、DNAは、単一分子リアルタイムシーケンシング、イオントレントシーケンシング、ピロシーケンシング、合成による配列決定法、ライゲーションによる配列決定法(SOLID配列決定)、ナノポアシーケンシング、又はサンガー配列決定法(チェーンターミネーションシーケンシング)により配列決定することができる。タンパク質発現データは、これらに限定されないが、以下のものを含む、当技術分野で公知の任意の方法を使用して獲得することができる:N末端アミノ酸分析法、C末端アミノ酸分析法、エドマン分解法(タンパク質配列決定装置等の機械の使用によることを含む)、又は質量分析法。

20

【0159】

一部の実施形態では、発現データは、全エクソーム配列決定(WES)データを含む。一部の実施形態では、発現データは、全ゲノム配列決定(WGS)データを含む。一部の実施形態では、発現データは、次世代配列決定(NGS)データを含む。一部の実施形態では、発現データは、マイクロアレイデータを含む。

30

【0160】

データセット

発現データを含む任意のデータセットを使用して、本明細書に記載のような発現データを得ることができる。一部の実施形態では、発現データは、1つ又は複数のデータベース及び/又は任意の他の好適な電子データレポジトリから得ることができる。データベースの例としては、これらに限定されないが、CGP(Cancer Genome Project)、CPTAC(Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium)、ICGC(International Cancer Genome Consortium)、及びTCGA(The Cancer Genome Atlas)が挙げられる。一部の実施形態では、発現データは、臨床治験に関連するデータから得ることができる。一部の実施形態では、発現データは、1つ又は複数の類似薬物(例えば、PD-1阻害剤等の類似クラスの薬物)に基づく臨床治験との関連で予測することができる。一部の実施形態では、発現データは、病院データベースから得ることができる。一部の実施形態では、発現データは、商業的配列決定供給業者から得ることができる。一部の実施形態では、発現データは、対象(例えば、患者)及び/又は対象(例えば、患者)の親族、保護者、若しくは代理人から得ることができる。

40

【0161】

アッセイ

本明細書に記載の生物学的試料はいずれも、従来のアッセイ又は本明細書に記載のものを使用して発現データを得るために使用することができる。発現データは、一部の実施形

50

態では、遺伝子発現レベルを含む。遺伝子発現レベルは、mRNA及び/又はタンパク質等の、遺伝子発現の産物を検出することにより検出することができる。

【0162】

一部の実施形態では、遺伝子発現レベルは、試料中のタンパク質のレベルを検出することにより、及び/又は試料中のタンパク質の活性レベルを検出することにより決定される。本明細書で使用される場合、用語「決定する」又は「検出する」は、そのような物質の質的又は量的濃度レベルの導出、又はその他の形で対象に由来する試料中のそのような物質の値及び/又はカテゴリー化を評価することを含む、試料内の物質の存在、非存在、分量、及び/又は量(有効量であってよい)を評価することを含み得る。

【0163】

タンパク質のレベルは、イムノアッセイを使用して測定することができる。イムノアッセイの例としては、任意の公知のアッセイが挙げられ(限定ではないが)、以下のものをいづれも挙げるることができる:イムノプロットティングアッセイ(例えば、ウエスタンプロット)、免疫組織化学的分析、フローサイトメトリーアッセイ、免疫蛍光アッセイ(IF)、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)(例えば、サンドイッチELISA)、ラジオイムノアッセイ、電気化学発光に基づく検出アッセイ、磁気イムノアッセイ、側方流動アッセイ、及び関連技法。本明細書で提供されるタンパク質レベルの検出に好適な追加のイムノアッセイは、当業者であれば明白であろう。

【0164】

そのようなイムノアッセイは、標的タンパク質に特異的な作用剤(例えば、抗体)の使用を含んでいてもよい。標的タンパク質に「特異的に結合する」抗体等の作用剤は、当技術分野で十分に理解されている用語であり、そのような特異的結合を決定するための方法も、当技術分野で周知である。抗体は、別のタンパク質に対するよりも、より頻繁に、より迅速に、より長期間にわたって、及び/又はより大きな親和性で、特定の標的タンパク質と反応又は付随する場合、「特異的結合」を示すと言われる。また、例えば、第1の標的ペプチドに特異的に結合する抗体は、第2の標的ペプチドに特異的に又は優先的に結合してもよく又は結合しなくともよいことが、この定義を読むことにより理解される。そのため、「特異的結合」又は「優先的結合」は、必ずしも排他的な結合を必要としない(含んでいてもよいが)。一般的には、必ずというわけではないが、結合への言及は、優先的結合を意味する。一部の例では、標的ペプチド又はそのエピトープに「特異的に結合する」抗体は、他のペプチド又は同じ抗原の他のエピトープには結合しない場合がある。一部の実施形態では、試料を、異なるタンパク質に結合する1つよりも多くの結合性作用剤と同時に又は順次に接触させてもよい(例えば、多重分析)。

【0165】

本明細書で使用される場合、用語「抗体」は、少なくとも1つの免疫グロブリン可変ドメイン又は免疫グロブリン可変ドメイン配列を含むタンパク質を指す。例えば、抗体は重(H)鎖可変領域(本明細書ではVHと略される)及び軽(L)鎖可変領域(本明細書ではVLと略される)を含んでいてもよい。別の例では、抗体は、2つの重(H)鎖可変領域及び2つの軽(L)鎖可変領域を含む。用語「抗体」は、抗体の抗原結合性断片(例えば、単鎖抗体、Fab及びsFab断片、F(ab')₂、Fd断片、Fv断片、scFv、及びドメイン抗体(dAb)断片(de Wildtら、Eur J Immunol. 1996年; 26巻(3号):629~39頁)並びに完全抗体を包含する。抗体は、IgA、IgG、IgE、IgD、IgM(並びにそれらのサブタイプ)の構造特徴を有していてもよい。抗体は、これらに限定されないが、霊長類(ヒト及び非ヒト霊長類)及び霊長類化(ヒト化等)抗体を含む任意の供給源に由来してもよい。

【0166】

一部の実施形態では、本明細書に記載のような抗体は、検出可能な標識とコンジュゲートすることができ、目的のペプチドに対する検出試薬の結合は、検出可能な標識から放出されるシグナルの強度に基づいて決定することができる。或いは、検出試薬に特異的な二次抗体を使用することができる。1つ又は複数の抗体を、検出可能な標識にカップリングしてもよい。当技術分野で公知の任意の好適な標識を、本明細書に記載のアッセイ法で使

10

20

30

40

50

用することができる。一部の実施形態では、検出可能な標識は、フルオロフォアを含む。本明細書で使用される場合、用語「フルオロフォア」(「蛍光性標識」又は「蛍光色素」とも呼ばれる)は、規定の励起波長の光エネルギーを吸収し、異なる波長の光エネルギーを放射する部分を指す。一部の実施形態では、検出部分は、酵素であるか又は酵素を含む。一部の実施形態では、酵素は、無色基質から有色産物を産生するもの(例えば、 β -ガラクトシダーゼ)である。

【0167】

当業者であれば、本開示はイムノアッセイに限定されないことを理解するだろう。質量分析法等の、抗体に基づかない検出アッセイも、本明細書で提供されるようなタンパク質及び/又はタンパク質のレベルの検出及び/又は定量化に有用である。発色性基質に依存するアッセイも、本明細書で提供されるようなタンパク質及び/又はタンパク質のレベルの検出及び/又は定量化に有用であり得る。

10

【0168】

或いは、試料中の遺伝子をコードする核酸のレベルは、従来法により測定することができる。一部の実施形態では、遺伝子をコードする核酸の発現レベルの測定は、mRNAを測定することを含む。一部の実施形態では、遺伝子をコードするmRNAの発現レベルは、リアルタイム逆転写(RT)Q-PCR又は核酸マイクロアレイを使用して測定することができる。核酸配列を検出する方法としては、これらに限定されないが、以下のものが挙げられる:ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、逆転写PCR(RT-PCR)、in situ PCR、定量PCR(Q-PCR)、リアルタイム定量PCR(RT Q-PCR)、in situハイブリダイゼーション、サザンプロット、ノーザンプロット、配列分析、マイクロアレイ分析、レポーター遺伝子の検出、又は他のDNA/RNAハイブリダイゼーションプラットフォーム。

20

【0169】

一部の実施形態では、試料中の遺伝子をコードする核酸のレベルは、ハイブリダイゼーションアッセイにより測定することができる。一部の実施形態では、ハイブリダイゼーションアッセイは、少なくとも1つの結合性パートナーを含む。一部の実施形態では、ハイブリダイゼーションアッセイは、少なくとも1つのオリゴヌクレオチド結合性パートナーを含む。一部の実施形態では、ハイブリダイゼーションアッセイは、少なくとも1つの標識オリゴヌクレオチド結合性パートナーを含む。一部の実施形態では、ハイブリダイゼーションアッセイは、少なくとも1対のオリゴヌクレオチド結合性パートナーを含む。一部の実施形態では、ハイブリダイゼーションアッセイは、少なくとも1対の標識オリゴヌクレオチド結合性パートナーを含む。

30

【0170】

所望の核酸又はタンパク質に特異的に結合する任意の結合性作用剤を、本明細書に記載の方法及びキットで使用して、試料中の発現レベルを測定することができる。一部の実施形態では、結合性作用剤は、所望のタンパク質に特異的に結合する抗体又はアプタマーである。他の実施形態では、結合性作用剤は、核酸又はその部分に相補的な1つ又は複数のオリゴヌクレオチドであってもよい。一部の実施形態では、試料を、異なるタンパク質又は異なる核酸に結合する1つよりも多くの結合性作用剤と、同時に又は順次に接触させてもよい(例えば、多重分析)。

40

【0171】

タンパク質又は核酸の発現レベルを測定するために、試料を、好適な条件下で結合性作用剤と接触させてもよい。一般的に、用語「接触」は、結合性作用剤と、存在する場合は試料中の標的タンパク質又は標的核酸との複合体の形成に十分な好適な期間にわたって、結合性作用剤を、試料又はそれから収集した細胞に曝露することを指す。一部の実施形態では、接触は、試料が支持膜の表面を横切って移動する毛細管作用により実施される。

【0172】

一部の実施形態では、アッセイは、単一のアッセイ形式を含む、低スループットプラットフォームで実施してもよい。一部の実施形態では、アッセイは、ハイスループットプラットフォームで実施してもよい。そのようなハイスループットアッセイは、固体支持体(

50

例えば、1つ又は複数のチップ)に固定された結合性作用剤を使用することを含んでもよい。結合性作用剤を固定するための方法は、結合性作用剤の性質及び固体支持体の材料等の因子に依存することになり、特定の緩衝液を必要とする場合がある。そのような方法は、当業者であれば明らかであろう。

【0173】

遺伝子

本明細書で挙げられている種々の遺伝子は、一般的に、ヒト遺伝子命名法を使用して命名される。種々の遺伝子は、一部の実施形態では、発表された学術雑誌論文等の公的に入手可能な資源に記載されている。遺伝子名は、例えば、www.ncbi.nlm.nih.govにて利用可能なNCBI GenBank(登録商標)データベース;www.genenames.orgにて利用可能なHUGO(Human Genome Organization) Gene Nomination Committee (HGNC)データベース;www.david.ncifcrf.govにて利用可能なDAVID Bioinformatics Resourceを使用することにより追加情報(配列情報を含む)と関連付けることができる。遺伝子は、その遺伝子のバリエーションを全て包含することができることが認識されるべきである。ヒト対象以外の生物又は対象の場合、対応する特異的な特定の遺伝子(specific-specific gene)を使用してもよい。別名、等価物、及び密接に関連する遺伝子(他の生物に由来する遺伝子を含む)は、上記に記載のNCBI GenBank(登録商標)データベースを含む、類似のデータベースを使用して特定することができる。

10

【0174】

一部の実施形態では、遺伝子BRAFは、GenBank(登録商標)受入番号NM_004333.5又はNR_148928.1又はNM_001354609.1として特定することができ;遺伝子PRKAG1は、GenBank(登録商標)受入番号NM_001206710.1又はNM_001206709.1又はNM_002733.4として特定することができ;遺伝子STX2は、GenBank(登録商標)受入番号NM_194356.3又はNM_001351049.1又はNM_001351052.1又はNM_001980.4又はNM_001351051.1又はNM_001351050.1として特定することができ;遺伝子AGPAT3は、GenBank(登録商標)受入番号NM_020132.4又はNM_001037553.1として特定することができ;遺伝子FYNは、GenBank(登録商標)受入番号NM_153047.3又はNM_153048.3又はNM_002037.5として特定することができ;遺伝子CMIPは、GenBank(登録商標)受入番号NM_198390.2又はNM_030629.2として特定することができ;遺伝子ROBO4は、GenBank(登録商標)受入番号NM_001301088.1又はNM_019055.5として特定することができ;遺伝子RAB40Cは、GenBank(登録商標)受入番号NM_001172666.1又はNM_001172665.1又はNM_001172664.1又はNM_001172663.1又はNM_021168.4として特定することができ;遺伝子HAUS8は、GenBank(登録商標)受入番号NM_001011699.1又はNM_033417.1として特定することができ;遺伝子SNAP23は、GenBank(登録商標)受入番号NM_130798.2又はNM_003825.3として特定することができ;遺伝子SNX6は、GenBank(登録商標)受入番号NM_152233.3又はNM_021249.4として特定することができ;遺伝子ACVR1Bは、GenBank(登録商標)受入番号NM_020328.3又はNM_004302.4又はNM_020327.3として特定することができ;遺伝子MPRI1は、GenBank(登録商標)受入番号NM_015134.3又はNM_201274.3として特定することができ;遺伝子COPS3は、GenBank(登録商標)受入番号NM_003653.3又はNM_001199125.1又はNM_001316354.1又はNM_001316355.1又はNM_001316356.1又はNM_001316357.1又はNM_001316358.1として特定することができ;遺伝子NLRX1は、GenBank(登録商標)受入番号NM_001282358.1又はNM_001282144.1又はNM_024618.3又はNM_001282143.1として特定することができ;遺伝子ELAC2は、GenBank(登録商標)受入番号NM_173717.1又はNM_001165962.1又はNM_018127.6として特定することができ;遺伝子MON1Bは、GenBank(登録商標)受入番号NM_001286640.1又はNM_001286639.1又はNM_014940.3として特定することができ;遺伝子ARF3は、GenBank(登録商標)受入番号NM_001659.2として特定することができ;遺伝子ARPINは、GenBank(登録商標)受入番号NM_001282380.1又はNM_182616.3として特定することができ;遺伝子SPRYD3は、GenBank(登録商標)受入番号NM_032840.2として特定することができ;遺伝子FLI1は、GenBank(登録商標)受入番号NM_001271012.1又はNM_001271010.1又はNM_002017.4又はNM_001167681.2として特定することができ;遺伝子TIRAPは、GenBank(登録商標)受入番号NM_001318776.1又はNM_001318777.1又はNM_148910.2又はNM_001039661.1として特定することができ;遺伝子GSE1は、GenBank(

20

30

40

50

登録商標) 受入番号NM_014615.4又はNM_001278184.2又はNM_001134473.2として特定することができ; 遺伝子POLR3Kは、GenBank(登録商標) 受入番号NM_016310.4として特定することができ; 遺伝子PIGOは、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001201484.1又はNM_152850.3又はNM_032634.3として特定することができ; 遺伝子MFHAS1は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_004225.2として特定することができ; 遺伝子NPIPA1は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_006985.3として特定することができ; 遺伝子DPH6は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001141972.1又はNM_080650.3として特定することができ; 遺伝子ERLIN2は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001362880.1又はNM_001362878.1又はNM_007175.7又はNM_001003790.3又はNM_00103791.2として特定することができ; 遺伝子CES2は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_198061.2又はNR_036684.1又はNM_003869.5として特定することができ; 遺伝子LHFPは、GenBank(登録商標) 受入番号NM_005780.2として特定することができ; 遺伝子NAIF1は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_197956.3として特定することができ; 遺伝子ALCAMは、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001243283.1又はNM_001243281.1又はNM_001243280.1又はNM_001627.3として特定することができ; 遺伝子SYNE1は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001347702.1又はNM_001347701.1又はNM_033071.3又はNM_182961.3として特定することができ; 遺伝子SPINT1は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001032367.1又はNM_003710.3又はNM_181642.2として特定することができ; 遺伝子SMTNは、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001207018.1又はNM_001207017.1又はNM_134270.2又はNM_134269.2又はNM_006932.4として特定することができ; 遺伝子SLCA46A1は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001242366.2又はNM_080669.5として特定することができ; 遺伝子SAP25は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001168682.2又はNM_001348680.1又はNM_001348677.1として特定することができ; 遺伝子WISP2は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001323369.1又はNM_001323370.1又はNM_003881.3として特定することができ; 遺伝子TSTD1は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001113207.1又はNM_001113206.1又はNM_001113205.1として特定することができ; 遺伝子HIST1H2ACは、GenBank(登録商標) 受入番号NM_003512.3として特定することができ; 遺伝子FUT8は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_178155.2又はNM_178156.2又はNM_004480.4として特定することができ; 遺伝子FABP4は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001442.2として特定することができ; 遺伝子ERBB2は、GenBank(登録商標) 受入番号NR_110535.1又はNM_001289938.1又はNM_001289937.1又はNM_001289937.1又はNM_001005862.2又はNM_004448.3として特定することができ; 遺伝子TUBA1Aは、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001270400.1又はNM_001270399.1又はNM_006009.3として特定することができ; 遺伝子XAGE1Eは、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001097605.2又はNM_001097604.2として特定することができ; 遺伝子SERPINF1は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001329905.1又はNM_001329904.1又はNM_001329903.1又はNM_002615.6として特定することができ; 遺伝子RAI14は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001145525.1又はNM_001145523.1又はNM_001145522.1又はNM_001145521.1又はNM_001145520.1又はNM_015577.2として特定することができ; 遺伝子SIRPAは、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001330728.1又はNM_080792.2又はNM_001040023.1又はNM_001040022.1として特定することができ; 遺伝子MT1Xは、GenBank(登録商標) 受入番号NM_005952.3として特定することができ; 遺伝子NEK3は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_152720.2又はNM_001146099.1又はNM_002498.2として特定することができ; 遺伝子TGFB3は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_003239.4又はNM_001329939.1又はNM_001329938.1として特定することができ; 遺伝子USP13は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_003940.2として特定することができ; 遺伝子HLA-DRB4は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_021983.4として特定することができ; 遺伝子IGF2は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001291862.2又はNM_001291861.2又はNM_001127598.2又はNM_001007139.5又はNM_000612.5として特定することができ; 遺伝子MICAL1は、GenBank(登録商標) 受入番号NM_001286613.1又はNM_001159291.1又はNM_022765.3として特定することができる。

【 0 1 7 5 】

免疫チェックポイント遮断療法

本明細書で記載される、ある特定の方法又はシステムでは、免疫チェックポイント遮断療法の、対象(例えば、ヒト)への投与に関して、推奨を行わない。本明細書で記載される

10

20

30

40

50

、ある特定の方法では、本明細書で記載される免疫チェックポイント遮断療法を、対象(例えば、ヒト)への投与について、推奨することができない。本明細書で記載される、ある特定の方法では、本明細書で記載される免疫チェックポイント遮断療法を、対象(例えば、ヒト)への投与について、推奨することができる。

【0176】

本明細書で記載される、ある特定の方法では、有効量の、本明細書で記載される免疫チェックポイント遮断療法を、適切な経路(例えば、静脈内投与)を介する処置を必要とする対象(例えば、ヒト)へと、投与することもでき、これへの投与について推奨することもできる。

【0177】

本明細書で記載される方法により処置される対象は、がんを有するか、がんを有することが疑われるか、又はがんに対する危険性があるヒト患者であり得る。がんの例は、黒色腫、肺がん、脳がん、乳がん、結腸直腸がん、膵臓がん、肝臓がん、前立腺がん、皮膚がん、腎臓がん、膀胱がん、又は前立腺がんを含むがこれらに限定されない。本明細書で記載される方法により処置される対象は、哺乳動物(例えば、ヒトであり得る)であり得る。哺乳動物は、農場動物(例えば、家畜)、競技動物、実験動物、愛玩動物、霊長動物、ウマ、イヌ、ネコ、マウス、及びラットを含み得るがこれらに限定されない。

【0178】

がんを有する対象は、規定の医学的検査、例えば、検査室検査、生検、PETスキャン、CTスキャン、又は超音波により特定することができる。がんを有することが疑われる対象は、障害の1つ又は複数の症状、例えば、説明不能の体重減少、発熱、疲労感、咳、疼痛、皮膚の変化、異常な出血若しくは分泌物、及び/又は体内の部分における肥厚若しくは塊を示し得るであろう。がんに対する危険性がある対象は、この障害に対する危険性因子のうちの1つ又は複数を含む対象であり得る。例えば、がんに関連する危険性因子は、(a) ウイルス感染(例えば、ヘルペスウイルス感染)、(b) 年齢、(c) 家族歴、(d) 大量のアルコール摂取、(e) 肥満、及び(f) 喫煙を含むがこれらに限定されない。

【0179】

任意の免疫チェックポイント遮断療法を、本明細書で記載される方法及びシステムと共に使用することができる。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法は、プログラム死1(PD1)、又はPDL1及び/若しくはPDL2など、PD1のリガンドを標的とする。

【0180】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法は、PD1を阻害する分子である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法は、PDL1を阻害する分子である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法は、PDL2を阻害する分子である。

【0181】

一部の実施形態では、PD1、PDL1、及び/又はPDL2を阻害する分子は、抗体又はその抗原結合性断片である。PD1、PDL1、及び/又はPDL2を阻害する分子の例は、アゼトリズマブ、アベルマブ、ツルバルマブ、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、ピジリズマブ、BGB-A317、BMS-936559、又はこれらの類似体、誘導體、断片、若しくは塩を含むがこれらに限定されない。

【0182】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法は、細胞傷害性Tリンパ球抗原4(CTLA4)、又はCD80及び/若しくはCD86など、CTLA4のリガンドを標的とする。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法は、CTLA4を阻害する分子である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法は、CD80を阻害する分子である。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法は、CD86を阻害する分子である。

【0183】

一部の実施形態では、CTLA4、CD80、及び/又はCD86を阻害する分子は、抗体又はその抗原結合性断片である。CTLA4、CD80、及び/又はCD86を阻害する分子の例は、イピリズマブ又はトレメリムマブを含むがこれらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0184】

本明細書で記載される免疫チェックポイント遮断療法は、PD1及び/又はCTLA4並びにそれらのリガンド以外の標的を有し得る。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法は、リンパ球活性化遺伝子3(LAG-3、CD223)その又はリガンドを標的とする。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法は、キラー阻害性受容体(例えば、KIR2DL-1、KIR2DL-2、及びKIR2DL-3)その又はリガンドを標的とする。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法は、B7-H3(CD276)その又はリガンドを標的とする。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法は、T細胞免疫グロブリン/ムチン3(TIM-3)その又はリガンドを標的とする。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法は、VドメインIg含有T細胞活性化サプレッサー(VISTA)その又はリガンドを標的とする。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法は、T細胞ITIMドメイン(TIGIT)その又はリガンドを標的とする。一部の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法は、免疫阻害性酵素(IDO)その又はリガンドを標的とする。

10

【0185】

本明細書において使用される「有効量」とは、単独で、又は1又は複数の他の活性薬剤と組み合わせて、対象に治療効果を付与するのに要求される、各活性薬剤(例えば、免疫チェックポイント遮断療法)の量を指す。当業者により認識されている通り、有効量は、処置される特定の状態、状態の重症度、個々の患者のパラメータであって、医療従事者の知見及び専門知識の範囲内にある、年齢、健康状態、体格、性別及び体重、処置の持続期間、併用療法(存在する場合)の性格、具体的な投与経路等の因子を含むパラメータに応じて変動する。これらの因子は、当業者に周知であり、規定の実験だけにより対処され得る。個々の成分又はそれらの組合せの最大用量、すなわち、穏当な医学的判断に従う安全最高用量を使用することが一般に好ましい。しかし、当業者により、患者又は臨床医が、医学的理由、心理的理由、又は事実上他の任意の理由のために、低用量又は忍容可能用量を主張することが理解される。

20

【0186】

治療用化合物の半減期等、経験的な検討事項は一般に、投与量の決定に寄与する。例えば、抗体の半減期を延長し、抗体が宿主の免疫系に攻撃されることを防止するように、ヒト化抗体又は完全ヒト抗体等、ヒト免疫系に適合性の抗体を使用することができる。投与頻度は、治療の経過にわたり決定及び調整することができ、一般に(そうであるが、必ずしもそうではない)、がんの処置、及び/又は抑制、及び/又は改善、及び/又は遅延に基づく。代替的に、免疫チェックポイント治療剤の持続放出製剤も、適切であり得る。当技術分野では、持続放出を達成するための、多様な製剤及びデバイスが公知である。

30

【0187】

一部の実施形態では、本明細書で記載される免疫チェックポイント治療剤の投与量は、免疫チェックポイント治療剤の1回以上の投与を施された個体において、経験的に決定することができる。個体には免疫チェックポイント治療剤の投与量を漸増させて施すことができる。投与される免疫チェックポイント治療剤の有効性を評価するために、がんの1つ又は複数の側面(例えば、腫瘍の形成又は腫瘍の増殖)について分析することができる。

40

【0188】

一般に、本明細書で記載される免疫チェックポイント抗体のうちのいずれかを投与するための、初期候補投与量は、約2mg/kgであり得る。本開示の目的で、典型的な毎日の投与量は、上記で言及した因子に応じて、約0.1 µg/kg ~ 3 µg/kg ~ 30 µg/kg ~ 300 µg/kg ~ 3mg/kg ~ 30mg/kg ~ 100mg/kg、又はこれを超える投与量のうちのいずれかの範囲であり得るであろう。数日間又はこれを超える繰返し投与では、状態に応じて、症状の所望の抑制又は改善が生じるまで、又はがん若しくはその1つ又は複数の症状を緩和するのに十分な治療レベルが達成されるまで、処置を持続する。例示的な投与レジメンは、約2mg/kgの初期用量、その後毎週の維持用量約1mg/kgの抗体、又はその後隔週の維持用量約1mg/kgを投与することを含む。しかし、他の投与レジメンも、医療従事者(例えば、医師)が達成したいと望む薬物動態的減衰のパターンに応じて、有用であり得る。例えば、毎週1~4回の投与が

50

想定される。一部の実施形態では、約3 µg/mg ~ 約2mg/kg(約3 µg/mg、約10 µg/mg、約30 µg/mg、約100 µg/mg、約300 µg/mg、約1mg/kg、及び約2mg/kg等)の範囲の投与を使用することができる。一部の実施形態では、投与頻度は、毎週、2週間ごと、4週間ごと、5週間ごと、6週間ごと、7週間ごと、8週間ごと、9週間ごと、若しくは10週間ごと1回;又は毎月、2カ月ごと、若しくは3カ月ごと、又はこれより長い間隔ごと1回である。この治療の進捗状況は、従来の技法及びアッセイにより、且つ/又は本明細書に記載される疾患若しくはがんの進行をモニタリングすることにより、モニタリングすることができる。投与レジメン(使用される治療剤を含む)は、時間と共に変動し得る。

【0189】

免疫チェックポイント治療剤が、抗体ではない場合は、患者の体重1kg当たり約0.1 ~ 30 10
0mgの割合で、1~3回の投与に分けて、又は本明細書で開示される通りに投与することができる。一部の実施形態では、通常の体重の成人患者に、約0.3 ~ 5.00mg/kgの範囲の用量を投与することができる。特定の投与レジメン、例えば、用量、タイミング、及び/又は反復回数は、特定の対象及びこの個人の診療履歴のほか、個別の薬剤の特性(薬剤の半減期、及び当技術分野で周知の他の検討事項)に依存するであろう。

【0190】

本開示の目的で、免疫チェックポイント治療剤の適切な投与量は、援用される特異的免疫チェックポイント治療剤(又はその組成物)、がんのタイプ及び重症度、免疫チェックポイント治療剤が防止目的で投与されるのか、治療目的で投与されるのか、既往の治療、患者の臨床歴及び免疫チェックポイント治療剤への応答、並びに主治医の判断に依存する 20
であろう。典型的に、臨床医は、所望の結果を達成する投与量に到達するまで、抗体等の免疫チェックポイント治療剤を投与するであろう。

【0191】

免疫チェックポイント治療剤の投与は、例えば、レシピエントの生理学的状態、投与の目的が、治療的であるのか、予防的であるのか、及び当業者に公知の他の因子に応じて、連続的な場合もあり、間欠的な場合もある。免疫チェックポイント治療剤(例えば、PD1阻害剤)の投与は、あらかじめ選択された期間にわたり、本質的に連続的な場合もあり、例えば、がんの発症前、発症時、又は発症後における、間隔を置いた一連の投与の場合もある。

【0192】

本明細書において使用される「~を処置すること」という用語は、1つ又は複数の活性薬剤を含む組成物の、がん、がんの症状、又はがんに対する素因を有する対象への、がん、1つ又は複数のがんの症状、又はがんに対する素因を治癒させるか、治すか、緩和するか、和らげるか、変更するか、修復するか、改善する(ameliorate)か、改善する(improve)か、又はこれらに影響を及ぼすことを目的とする適用又は投与を指す。一部の実施形態では、本明細書における方法及びシステムは、処置自体ではなく、処置の推奨を含み得る。一部の実施形態では、処置の推奨を行わない。ある特定の実施形態では、対象が、このような処置に、肯定的に 40
応答する可能性が高いことが予測される場合、対象(例えば、患者)を、1又は複数の免疫チェックポイント療法に対する「レスポンド」と特定することができる。ある特定の実施形態では、対象が、このような処置に、肯定的に 40
応答する可能性が高くないことが予測される場合、対象(例えば、患者)を、1又は複数の免疫チェックポイント療法に対する「非レスポンド」と特定することができる。一部の実施形態では、患者について、免疫チェックポイント遮断療法についての情報を出力する。具体的な実施形態では、このような情報を、使用者(例えば、医師又は臨床医)へと出力することができる。

【0193】

がんを緩和することは、疾患の発症若しくは進行を遅延させること、又は疾患の重症度を軽減する(例えば、少なくとも1つのパラメータにより)ことを含む。疾患を緩和することは、必ずしも、治癒結果を要求しない。本明細書で使用される、疾患(例えば、がん)の発症「を遅延させること」とは、疾患の進行を延期し、妨害し、遅らせ、妨げ、安定化さ 50

せ、かつ/又は先送りすることを意味する。この遅延は、処置される疾患及び/又は個体の履歴に応じて、時間の長さが変動する場合がある。疾患の発症若しくは進行「を遅延させる」か、又は疾患を緩和するか、或いは疾患の1つ又は複数の合併症の発病を遅延させる方法とは、所与の時間枠内における、疾患の1つ又は複数の症状の発症の可能性を、方法を使用しない場合と比較して低減し、かつ/又は所与の時間枠内における、症状の広がりを、方法を使用しない場合と比較して軽減する方法である。このような比較は、統計学的に有意な結果をもたらすのに十分な多数の対象を使用する臨床研究に基づくことが典型的である。

【0194】

疾患の「発症」又は「進行」とは、疾患の初期の発現及び/又はその後の進行を意味する。疾患の発症は、当技術分野で公知の、臨床法を使用して、検出及び評価することができる。代替的に、又は当技術分野で公知の臨床法に加えて、疾患の発症は、本明細書に記載されるバイオマーカーに基づき、検出及び評価することもできる。しかし、発症とはまた、検出不能であり得る進行も指す。本開示の目的で、発症又は進行とは、症状の生物学的経過を指す。「発症」は、発生、再発、及び発病を含む。本明細書で使用される、がんの「発病」又は「発生」は、初期の発病及び/又は再発を含む。

10

【0195】

一部の実施形態では、本明細書に記載される免疫チェックポイント治療剤(例えば、抗体)を、がん(例えば、腫瘍)の増殖を、少なくとも10%(例えば、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又はこれを超えて)低減するのに十分な量で、処置を必要とする対象へと投与する。一部の実施形態では、本明細書に記載される免疫チェックポイント治療剤(例えば、抗体)を、がん細胞の数又は腫瘍のサイズを、少なくとも10%(例えば、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又はこれを超えて)低減するのに十分な量で、処置を必要とする対象へと投与する。他の実施形態では、免疫チェックポイント遮断療法剤を、がんのタイプを変更する(例えば、高重度タイプから低重度タイプへと;又は予後不良から予後良好へと)のに有効な量で投与する。代替的に、免疫チェックポイント治療剤を、腫瘍の形成、サイズ、又は転移の低減に有効な量で投与する。

20

【0196】

医療技術分野の当業者に公知である、従来の方法を使用して、処置される疾患のタイプ又は疾患の部位に応じて、免疫チェックポイント治療剤を対象へと投与することができる。免疫チェックポイント治療剤はまた、他の従来経路を介して、例えば、経口投与、非経口投与することもでき、吸入スプレーにより投与することもでき、局所投与、直腸内投与、鼻腔内投与、口腔内投与、腔内投与することもでき、植込み式リザーバーを介して投与することもできる。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下注射法又は皮下注入法、皮内注射法又は皮内注入法、静脈内注射法又は静脈内注入法、筋内注射法又は筋内注入法、関節内注射法又は関節内注入法、動脈内注射法又は動脈内注入法、滑膜内注射法又は滑膜内注入法、胸骨下注射法又は胸骨下注入法、髄腔内注射法又は髄腔内注入法、病変内注射法又は病変内注入法、及び頭蓋内注射法又は頭蓋内注入法を含む。加えて、免疫チェックポイント治療剤は、対象へと、1カ月、3カ月、若しくは6カ月にわたるデポ剤注射用の材料及び方法、又は生体分解性の材料及び方法等を使用する、注射用デポ剤の投与経路を介して投与することもできる。

30

40

【0197】

注射用組成物は、植物油、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、乳酸エチル、炭酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、エタノール、及びポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等)等、多様な担体を含み得る。静脈内注射のためには、水溶性の免疫チェックポイント治療剤を、点滴法により投与することができる。これにより、抗体と生理学的に許容される賦形剤とを含有する医薬製剤を注入する。生理学的に許容される賦形剤は、例えば、5%のテキストロース、0.9%の生理食塩液、リンゲル液、又は他の適切な賦形剤を含み得る。筋内調製物、例えば、免疫チェックポイント治療剤の適切な可溶性塩形態による滅菌製剤は、注射用水、0.9%の生

50

理食塩液、又は5%のグルコース溶液等の医薬賦形剤中に溶解させ、投与することができる。

【0198】

一実施形態では、部位特異的局所送達法又は標的局所送達法を介して、免疫チェックポイント治療剤を投与する。部位特異的局所送達法又は標的局所送達法の例は、薬剤の多様な植込み式デポ剤供給源、又は注入用カテーテル、留置用カテーテル、若しくは注射針付きカテーテル等の局所送達カテーテル、合成グラフト、外膜ラップ、シャント及びステント又は他の植込み式デバイス、部位特異的担体、直接的注射、或いは直接的適用を含む。例えば、この目的で、参照によりそれらの各々の内容が本明細書に組み込まれる、PCT公開第WO00/53211号及び米国特許第5,981,568号を参照されたい。

10

【0199】

アンチセンスポリヌクレオチド、発現ベクター、又はサブゲノムポリヌクレオチドを含有する治療用組成物の標的送達もまた使用することができる。受容体媒介型DNA送達法については、例えば、Findeisら、Trends Biotechnol.(1993)、11:202;Chiouら、「Gene Therapeutics: Methods And Applications Of Direct Gene Transfer」(J. A. Wolff編)(1994);Wuら、J. Biol. Chem.(1988)、263:621;Wuら、J. Biol. Chem.(1994)、269:542;Zenklerら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA(1990)、87:3655;Wuら、J. Biol. Chem.(1991)、266:338において記載されている。前出の各々の内容は、この目的で、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0200】

ポリヌクレオチドを含有する治療用組成物は、遺伝子治療プロトコールにおける局所投与のために、約100ng～約200mgのDNAの範囲で投与することができる。一部の実施形態では、約500ng～約50mg、約1µg～約2mg、約5µg～約500µg、及び約20µg～約100µg、又はこれを超えるDNAの濃度範囲もまた、遺伝子治療プロトコールにおいて使用することができる。

【0201】

治療用ポリヌクレオチド及び治療用ポリペプチドは、遺伝子送達媒体を使用して送達することができる。遺伝子送達媒体は、ウイルス由来の場合もあり、非ウイルス由来の場合もある(例えば、Jolly、Cancer Gene Therapy(1994)、1:51;Kimura、Human Gene Therapy(1994)、5:845;Connelly、Human Gene Therapy(1995)、1:185;及びKaplit、Nature Genetics(1994)、6:148)。前出の各々の内容は、この目的で、参照により本明細書に組み込まれる。このようなコード配列の発現は、内因性の哺乳動物プロモーター及び/若しくは哺乳動物エンハンサー、又は異種プロモーター及び/若しくは異種エンハンサーを使用して誘導することができる。コード配列の発現は、構成的な場合もあり、調節的な場合もある。

30

【0202】

当技術分野では、所望のポリヌクレオチドを送達し、所望の細胞内で発現させるためのウイルスベースのベクターが周知である。例示的なウイルスベースの媒体は、組換えレトロウイルス(例えば、PCT公開第WO90/07936号;同第WO94/03622号;同第WO93/25698号;同第WO93/25234号;同第WO93/11230号;同第WO93/10218号;同第WO91/02805号;米国特許第5,219,740号及び同第4,777,127号;英国特許第2,200,651号;及び欧州特許第0345242号を参照されたい)、アルファウイルスベースのベクター(例えば、シンドビスウイルスベクター、セムリキ森林ウイルス(ATCC VR-67;ATCC VR-1247)、ロスリバーウイルス(ATCC VR-373;ATCC VR-1246)、及びベネズエラウマ脳炎ウイルス(ATCC VR-923;ATCC VR-1250;ATCC VR1249;ATCC VR-532))、及びアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター(例えば、PCT公開第WO94/12649号、同第WO93/03769号;同第WO93/19191号;同第WO94/28938号;同第WO95/11984号;及び同第WO95/00655号を参照されたい)を含むがこれらに限定されない。Curriel、Hum. Gene Ther.(1992)、3:147において記載されている通り、死滅させたアデノウイルスへと連結されたDNAの投与もまた、援用することができる。前出の各々の内容は、この目的で、参照により本明細書に組み込まれる。

40

50

【0203】

死滅させたアデノウイルス単独へと連結されるか、又は連結されない、ポリカチオン性縮合DNA(例えば、Curiel、Hum. Gene Ther.(1992)、3:147を参照されたい);リガンド連結DNA(例えば、Wu、J. Biol. Chem. (1989) 264:16985を参照されたい);真核細胞による送達媒体細胞(例えば、米国特許第5,814,482号;PCT公開第WO95/07994号;同第WO96/17072号;同第WO95/30763号;及び同第WO97/42338号を参照されたい);及び核酸電荷の中和、又は細胞膜との融合を含むがこれらに限定されない、非ウイルス性送達媒体及び非ウイルス性送達法もまた、援用することができる。ネイキッドDNAもまた、援用することができる。例示的なネイキッドDNA導入法については、PCT公開第WO90/11092号及び米国特許第5,580,859号において記載されている。遺伝子送達媒体として作用し得るリボソームについては、
10
米国特許第5,422,120号;PCT公開第WO95/13796号;同第WO94/23697号;同第WO91/14445号;及び欧州特許第0524968号において記載されている。更なる手法については、Philip、Mol. Cell. Biol.(1994)、14:2411、及びWoffendin、Proc. Natl. Acad. Sci.(1994)、91:1581において記載されている。前出の各々の内容は、この目的で、参照により本明細書に組み込まれる。

【0204】

また、発現ベクターを使用して、タンパク質ベースの免疫チェックポイント治療剤(例えば、免疫チェックポイント抗体)のうちのいずれかの発現を方向付け得ることも明らかである。例えば、当技術分野では、がんを引き起こす生物学的活性の遮断(部分的な遮断~完全な遮断)が可能なペプチド阻害剤が公知である。
20

【0205】

一部の実施形態では、抗体及び低分子阻害性化合物等、1つを超える免疫チェックポイント治療剤を、処置を必要とする対象へと投与することができる。薬剤は、互いと同じタイプの場合もあり、異なるタイプの場合もある。少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、又は少なくとも5つの、異なる薬剤を同時投与することができる。一般に、投与のための免疫チェックポイント治療剤は、互いに有害な影響を及ぼさない、相補的な活性を有する。免疫チェックポイント治療剤はまた、薬剤の有効性を増強及び/又は補完するのに役立つ、他の薬剤と共に使用することもできる。

【0206】

処置の有効性は、処置の前に、患者について、本明細書で記載される通りに予測することができる。代替的に、又は加えて、処置の有効性は、処置の経過(例えば、処置前、処置時、及び処置後)にわたり、本明細書で記載される通りに、予測及び/又は決定することができる。例えば、下記の実施例3を参照されたい。
30

【0207】

組合せ療法

単剤療法と比較して、処置法の組合せは、多くの研究において、高度な有効性を示したが、組み合わせられる治療法の選出し、及び組合せ療法レジメンのデザインについては、依然として手探りのままである。今や、可能な組合せの数は、著しく大きいので、特定の患者についての客観的な情報に基づき、薬物及び治療法の組合せを選択する一助となるツールが、強く必要とされている。特異的組合せ療法をデザインするか、又は選択するための、本明細書で記載される遺伝子発現データの使用は、調製物の最適な組合せを選び出すための、科学的な基礎を確立する。
40

【0208】

上記で言及した通り、本明細書ではまた、免疫チェックポイント治療剤、又は1つ又は複数の抗がん治療剤(例えば、化学療法)と、1つ又は複数の更なる治療(例えば、手術及び/又は放射線療法)との任意の組合せを使用して、がんを処置するか、又はがんを処置することを推奨する方法も提示される。本明細書で使用される組合せ療法という用語は、1つを超える処置(例えば、抗体及び低分子又は抗体及び放射線療法)の、逐次的な投与であって、各治療剤を、異なる時点において投与する逐次的な投与のほか、これらの治療剤、又は薬剤若しくは療法のうちの少なくとも2つの、実質的に同時的な投与を包摂する。
50

【0209】

各薬剤又は治療の、逐次的投与又は実質的に同時的な投与は、経口経路、静脈内経路、筋内、皮下経路、及び粘膜組織を通した直接的吸収を含むがこれらに限定されない、任意の適切な経路の影響を受ける場合がある。薬剤又は治療は、同じ経路により投与することもでき、異なる経路により投与することもできる。例えば、第1の薬剤(例えば、低分子)を、経口投与し、第2の薬剤(例えば、抗体)を、静脈内投与することができる。

【0210】

本明細書で使用される「逐次的」という用語は、そうでないことが指定されない限りにおいて、規則的な序列又は順序を特徴とすること、例えば、投与レジメンが、抗体及び低分子の投与を含む場合、逐次的投与レジメンは、低分子の投与の前、これと同時に、実質的に同時、又はこの後における抗体の投与を含むが、いずれの薬剤も、規則的な序列又は順序で投与されることを意味する。「別個の」という用語は、そうでないことが指定されない限りにおいて、一方を、他方から隔てておくことを意味する。「同時に」という用語は、そうでないことが指定されない限りにおいて、同時に起こるか、又は同時になされること、すなわち、薬剤を、同時に投与することを意味する。「実質的に同時に」という用語は、薬剤を、投与された互いから数分間以内に(例えば、互いから10分間以内に)投与することを意味し、併合投与並びに連続投与を包摂することを意図するが、投与が連続的である場合、それを隔てる時間は、短時間(例えば、医療従事者が、2つの薬剤を、別個に投与するのに要する時間)であるに過ぎない。本明細書で使用される、共時的投与と、実質的に同時的な投与とは、互換的に使用される。逐次的投与とは、本明細書に記載される薬剤又は治療の、時間的に隔てられた投与を指す。

10

20

【0211】

組合せ療法はまた、抗がん治療剤(例えば、抗体)の、他の生物学的有効成分(例えば、ビタミン)及び非薬物療法(例えば、手術又は放射線療法)と更に組み合わせた投与も包摂し得る。

【0212】

がんを処置するために、抗がん治療剤の任意の組合せを、任意の序列で使用し得ることを理解されたい。本明細書に記載される組合せは、遺伝子発現データを変更すること、腫瘍の形成若しくは腫瘍の増殖を低減すること、及び/又は少なくとも1つの症状に関連するがんを緩和することの有効性、或いは組合せの別の薬剤の副作用を和らげる有効性を含むがこれらに限定されない、多数の因子に基づき選択され得る。例えば、本明細書で提示される組合せ療法は、各個別の組合せのメンバーに関連する副作用、例えば、投与される抗がん薬剤に関連する副作用のうちのいずれかを軽減し得る。

30

【0213】

本明細書に記載される方法及びシステムでは、任意の抗がん治療又は抗がん治療剤を、免疫チェックポイント遮断療法と共に使用することができる。一部の実施形態では、抗がん治療剤は、抗体、免疫療法、放射線療法、外科療法、及び/又は化学療法である。

【0214】

抗体による抗がん剤の例は、アレムツズマブ(Campath)、トラスツズマブ(Herceptin)、イブリツモマブチウキセタン(Zevalin)、ブレンツキシマブベドチン(Adcetris)、Ado-トラスツズマブエムタンシン(Kadcyla)、プリナツモマブ(Blinicyto)、ペバシズマブ(Avastin)、セツキシマブ(Erbix)、イピリムマブ(Yervoy)、ニボルマブ(Opdivo)、ペムプロリズマブ(Keytruda)、アテゾリズマブ(Tecentriq)、アベルマブ(Bavencio)、ツルバルマブ(Imfinzi)、及びパニツムマブ(Vectibix)を含むがこれらに限定されない。

40

【0215】

免疫療法の例は、養子細胞移入、治療的がんワクチン、腫瘍溶解性ウイルス療法、T細胞療法、及び免疫チェックポイント阻害剤を含むがこれらに限定されない。

【0216】

放射線療法の例は、イオン化放射線、ガンマ-放射線、中性子ビーム放射線療法、電子ビーム放射線療法、プロトン療法、小線源療法、全身放射性同位元素、及び放射線増感剤

50

を含むがこれらに限定されない。

【0217】

外科療法の例は、治癒的手術(例えば、腫瘍除去手術)、防止的手術、腹腔鏡手術、及びレーザー手術を含むがこれらに限定されない。

【0218】

化学療法剤の例は、カルボプラチン又はシスプラチン、ドセタキセル、ゲムシタピン、Nab-パクリタキセル、パクリタキセル、ペメトレキセド、及びビノレルピンを含むがこれらに限定されない。

【0219】

化学療法の更なる例は、カルボプラチン、オキサリプラチン、シスプラチン、ネダプラチン、サトラブチン、ロバプラチン、トリプラチン、四硝酸、ピコプラチン、プロリンダック、アロプラチン及び他の誘導体等の白金化剤;カンプトテシン、トポテカン、イリノテカン/SN38、ルビテカン、ペロテカン及び他の誘導体等のトポイソメラーゼI阻害剤;エトポシド(VP-16)、ダウノルビシン、ドキシソルビシン剤(例えば、ドキシソルビシン、ドキシソルビシン塩酸塩、ドキシソルビシン類似体、又はリポソーム内のドキシソルビシン及びその塩若しくは類似体)、ミトキサントロン、アクリルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、アムサクリン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシン、テニボシド、及び他の誘導体等のトポイソメラーゼII阻害剤;葉酸ファミリー(メトトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、アミノプテリン、及びこれらの類縁体又は誘導体);プリンアンタゴニスト(チオグアニン、フルダラビン、クラドリピン、6-メルカプトプリン、ペントスタチン、クロファラビン、及びこれらの類縁体又は誘導体)及びピリミジンアンタゴニスト(シタラビン、フロクスウリジン、アザシチジン、テガフル、カルモフル、カパシタピン、ゲムシタピン、ヒドロキシウレア、5-フルオロウラシル(5FU)、及びこれらの類縁体又は誘導体)等の代謝拮抗剤;窒素マスタード(例えば、シクロホスファミド、メルファラン、クロランブシル、メクロレタミン、イホスファミド、メクロレタミン、トロホスファミド、プレドニムスチン、ベンダムスチン、ウラムスチン、エストラムスチン、及びこれらの類縁体又は誘導体);ニトロソウレア(例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ホテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾシン、及びこれらの類縁体又は誘導体);トリアゼン(例えば、ダカルバジン、アルトレタミン、テモゾロミド、及びこれらの類縁体又は誘導体);スルホン酸アルキル(例えば、ブスルファン、マンノスルファン、トレオスルファン、及びこれらの類縁体又は誘導体);プロカルバジン;ミトブロニール及びアジリジン(例えば、カルボコン、トリアジコン、チオテパ、トリエチレンマラミン、及びこれらの類縁体又は誘導体)等のアルキル化剤;ヒドロキシウレア、アントラサイクリン(例えば、ドキシソルビシン薬剤、ダウノルビシン、エピルビシン、及びこれらの類縁体又は誘導体);アントラセンジオン(例えば、ミトキサントロン及びこれらの類縁体又は誘導体);ストレプトマイセス属(*Streptomyces*)ファミリーの抗生剤(例えば、プレオマイシン、マイトマイシンC、アクチノマイシン、及びプリカマイシン)等の抗生剤;並びに紫外光を含むがこれらに限定されない。

【実施例】

【0220】

本明細書で記載される本技術を、より完全に理解するために、以下の例を明示する。本出願で記載される例は、本明細書で提示されるシステム及び方法を例示するために提供されるものであり、いかなる形であれ、それらの範囲を限定するものとみなされるべきではない。

【0221】

材料及び方法
データセット

トランスクリプトームデータは、以下のリポジトリ:SRA study SPR070710によるHugoデータセット;作成者により提供されている、NathansonらのGoogle Cloudリポジトリに

10

20

30

40

50

よるNathansonデータセット;Genomic Data Commons(dbGaP study id phs000178.v8.p7、Table S3)によるSKCM17データセット;dbGaP study phs001041.v1.p1によるVan Allenデータセットから、FASTQフォーマットでダウンロードした。

【0222】

参考文献

Hugoら、「Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma」、Cell、165、35~44(2016)

Nathansonら、「Somatic Mutations and Neopeptide Homology in Melanomas Treated with CTLA-4 Blockade」、Cancer Immunol Res.、5(1):84~91(2017)

Van Allenら、「Genomic Correlates of Response to CTLA-4 Blockade in Metastatic Melanoma」、Science、350(6257):302~22(2015) 10

【0223】

遺伝子発現の定量化

kallistoツールを使用して、TPM(transcripts per million)単位で、遺伝子発現の定量化を実施した。基準トランスクリプトームとして、RefSeq release 80データベースのmRNA配列を使用した。特定されたRefSeq転写物(NM)を、HGNC遺伝子記号へとマッピングした。発現値を、複数の転写物遺伝子についてまとめた。発現値を、 $\log_2(\text{TPM}+1)$ (対数変換された発現)へと、対数変換した。

【0224】

以下のコマンド:kallisto index -i index.dat refseq_80_NM_only.faにおけるkallisto version 0.43.0を使用して、インデックスを構築した。以下のコマンド:kallisto quant -i index.dat -o OUTPUT_DIR FASTQFILE_1.fastq.gz FASTQFILE_1.fastq.gzにおけるkallisto version 0.43.0を使用して転写物の発現を定量化した。 20

【0225】

予測モデルの構築

主成分分析(PCA)を、19,308の遺伝子の、対数変換された発現に対して実施した。scipyパッケージを使用して、遺伝子発現を、10成分空間へと変換した。matplotlib及びseabornを使用して、プロットを作成した。pandasパッケージ及びnumpyパッケージを使用して、遺伝子発現比を計算した。ロジスティック回帰モデルを構築し、scikitlearnパッケージにより査定した。 Kaplan-Meier曲線は、lifelinesにより作成した。 30

【0226】

(実施例1)

遺伝子発現データセットの査定

本明細書に記載される通り、免疫チェックポイント阻害剤(ICB)療法に対する患者の臨床的応答を予測する転写シグネチャーを特定するために、遺伝子発現データを査定した。患者の処置前腫瘍RNA-seqデータと、治療に対するそれらの応答とを含む遺伝子発現データは、以下のデータセット:(1)抗CTLA4により処置された、転移性黒色腫を伴う、42例の患者(Van Allenによるデータセット);(2)抗PD1により処置された、28例の黒色腫患者、(Hugoによるデータセット);(3)抗CTLA4により処置された、24例の患者(Nathansonによるデータセット);及び(4)抗PD1又は抗CTLA4により処置された、17例のTCGA患者のサブセット(SKCM17データセット;Table 1(表1))から得た。合計で、111例の患者の腫瘍試料を解析した(図3A)。 40

【0227】

【表 1】

Table 1. TCGA SKCM黒色腫データセット内の、免疫チェックポイント遮断療法で処置された黒色腫患者についての臨床データ

試料	患者	薬物	治療のタイプ	Recist判定	応答
TCGA.DA.A3F2.06A	TCGA.DA.A3F2	イピリズマブ	aCTLA4	PR	レスポonder
TCGA.DA.A3F5.06A	TCGA.DA.A3F5	プレムプロリズマブ	aPD1	SD	レスポonder
TCGA.EE.A29C.06A	TCGA.EE.A29C	イピリズマブ	aCTLA4	SD	レスポonder
TCGA.EE.A2GS.06A	TCGA.EE.A2GS	イピリズマブ	aCTLA4	PD	非レスポonder
TCGA.EE.A3JI.06A	TCGA.EE.A3JI	イピリズマブ	aCTLA4	PD	非レスポonder
TCGA.FR.A3YN.06A	TCGA.FR.A3YN	イピリズマブ	aCTLA4	CR	レスポonder
TCGA.FR.A3YO.06A	TCGA.FR.A3YO	イピリズマブ	aCTLA4	SD	レスポonder
TCGA.FR.A8YD.06A	TCGA.FR.A8YD	イピリズマブ	aCTLA4	SD	レスポonder
TCGA.GF.A3OT.06A	TCGA.GF.A3OT	イピリズマブ	aCTLA4	PD	非レスポonder
TCGA.GN.A4U4.06A	TCGA.GN.A4U4	イピリズマブ	aCTLA4	PR	レスポonder
TCGA.GN.A4U9.06A	TCGA.GN.A4U9	イピリズマブ	aCTLA4	PR	レスポonder
TCGA.GN.A8LK.06A	TCGA.GN.A8LK	イピリズマブ	aCTLA4	PD	非レスポonder
TCGA.GN.A8LN.01A	TCGA.GN.A8LN	イピリズマブ	aCTLA4	PR	レスポonder
TCGA.QB.AA90.06A	TCGA.QB.AA90	イピリズマブ	aCTLA4	PD	非レスポonder
TCGA.WE.A8K5.06A	TCGA.WE.A8K5	イピリズマブ	aCTLA4	PD	非レスポonder
TCGA.WE.A8ZN.06A	TCGA.WE.A8ZN	ニボルマブ	aPD1	PD	非レスポonder
TCGA.WE.AAA0.06A	TCGA.WE.AAA0	イピリズマブ	aCTLA4	PD	非レスポonder

10

20

30

【0228】

進行(PD)を伴うと注釈された患者を、非レスポonderと特定し、安定(SD)、部分奏効(PR)、完全奏効(CR)、長期生存(LS)、又は不詳(X)を伴うと注釈された患者を、レスポonderと特定した(図3B)。Van Allenデータセット内のレスポonderの割合は、約30%であり、これは、他の3つのデータセットの割合より小さかった(他のデータセットの各々について、約50%ずつ)(図3B)。図3Bにおける患者応答を、以下:CR:完全奏効;PR:部分奏効;SD:安定;LS:長期生存;PD:進行;及びX:不詳の通りに略記する。4つのデータセットにおいて、患者のうちの約40%を、レスポonderとして特定した(図3C)。図3Cでは、非レスポonderを、進行(PD)を有すると規定し、レスポonderを、完全奏効(CR)、部分奏効(PR)、安定(SD)、及び長期生存(LS)を有すると規定した。各データセットについて、遺伝子発現を、配列決定の技術的特徴が、データセットにわたり同等な、48~100bp長の対合RNA-seqリードとしてプロファイリングした(Table 2(表2))。各黒色腫試料についての、カバレッジ率及びアライメント率を解析した(Table 3(表3))。生RNA-seqデータを、データセットにわたり均一に加工して、個体発現表を得た(付録ファイル)。

40

【0229】

【表 2】

Table 2. RNASeqデータの技術的特徴

	Nathanson	Van Allen	Hugo	SKCM17
mRNA	一本鎖RNA及び二本鎖RNA	RNA	一本鎖mRNA 又は二本鎖mRNA	
RNAの抽出		Qiagen AllPrep DNA/RNA Mini Kit		
ライブラリー調製キット	Illumina TruSeq mRNA Library Kit (v2)	Illumina's TruSeq Stranded Total RNA Sample Prep Kit		Illumina mRNA TruSeq kit
対合	+	+	+	+
リードの長さ	50 bp	76 bp	100 bp	48 bp
シーケンサー	HiSeq 2500	HiSeq 2500	HiSeq 2000	HiSeq 2000
試料1例当たりのリード	4700万～8500万	3100万～9600万	1200万～1億500万	4200万～9600万
GC含有率	47～52 %	45～56 %	46～52 %	48～56 %
重複	51～65 %	16～53 %	43～74 %	21～43 %
高度カバレッジ(>10リード)遺伝子の数	16,585	16,875	16,756	16,265

10

20

30

【 0 2 3 0 】

【表 3 A】

Table 3. 黒色腫試料についてのカバレッジ率及びアライメント率

データセット	試料	アライメント されたリード	全リード	アライメント率
Hugo	SRR3184279	71,672,336	82,476,159	87%
Hugo	SRR3184280	43,931,224	50,084,443	88%
Hugo	SRR3184281	62,368,931	83,417,309	75%
Hugo	SRR3184282	68,685,225	72,397,468	95%
Hugo	SRR3184283	22,581,053	107,450,280	21%
Hugo	SRR3184284	44,128,122	59,031,115	75%
Hugo	SRR3184285	23,790,767	36,566,270	65%
Hugo	SRR3184286	68,488,552	85,492,431	80%
Hugo	SRR3184287	78,604,608	92,701,616	85%
Hugo	SRR3184288	49,352,255	66,594,303	74%
Hugo	SRR3184289	67,841,602	80,651,371	84%
Hugo	SRR3184290	88,953,368	105,392,870	84%
Hugo	SRR3184291	45,741,837	63,320,771	72%
Hugo	SRR3184292	41,664,437	60,266,273	69%
Hugo	SRR3184293	36,314,491	55,931,661	65%
Hugo	SRR3184294	8,986,341	47,901,563	19%
Hugo	SRR3184295	64,149,266	87,727,770	73%
Hugo	SRR3184296	48,644,657	76,472,375	64%
Hugo	SRR3184297	43,902,284	60,745,831	72%
Hugo	SRR3184298	69,633,194	92,289,809	75%
Hugo	SRR3184299	64,454,338	87,211,314	74%
Hugo	SRR3184300	40,839,482	47,512,085	86%
Hugo	SRR3184301	48,176,845	61,680,455	78%
Hugo	SRR3184302	39,553,816	58,770,657	67%
Hugo	SRR3184303	36,455,684	60,299,574	60%
Hugo	SRR3184304	48,398,033	61,696,400	78%
Hugo	SRR3184305	41,797,786	58,664,872	71%
Hugo	SRR3184306	43,235,175	62,472,286	69%
VanAllen	pat02	30,188,320	39,589,911	76%
VanAllen	pat03	72,337,690	104,100,502	69%
VanAllen	pat04	31,918,500	41,468,762	77%
VanAllen	pat06	41,865,345	59,007,541	71%
VanAllen	pat08	48,061,494	64,518,469	74%

10

20

30

40

【表 3 B】

VanAllen	pat118_re	80,204,739	120,469,696	67%
VanAllen	pat119_re	49,357,924	72,083,656	68%
VanAllen	pat123_re	78,055,654	123,868,825	63%
VanAllen	pat126_re	65,756,291	92,917,917	71%
VanAllen	pat14	42,726,951	57,040,038	75%
VanAllen	pat15	29,440,566	43,173,636	68%
VanAllen	pat16	21,853,322	32,138,345	68%
VanAllen	pat19	25,361,929	33,875,410	75%
VanAllen	pat20	32,588,374	43,836,426	74%
VanAllen	pat25	60,984,757	88,224,849	69%
VanAllen	pat27	55,593,667	70,803,929	79%
VanAllen	pat28	47,915,129	63,216,287	76%
VanAllen	pat29	41,087,798	57,895,713	71%
VanAllen	pat33	51,892,757	71,734,132	72%
VanAllen	pat36	44,611,664	65,259,199	68%
VanAllen	pat37	48,269,852	60,666,410	80%
VanAllen	pat38	55,614,898	74,187,557	75%
VanAllen	pat39	43,550,388	58,304,835	75%
VanAllen	pat40	43,185,487	55,885,806	77%
VanAllen	pat43	29,689,491	40,958,545	72%
VanAllen	pat44	43,092,641	60,309,282	71%
VanAllen	pat45	25,131,710	33,461,958	75%
VanAllen	pat46	33,917,697	46,460,369	73%
VanAllen	pat47	22,605,771	31,205,567	72%
VanAllen	pat49	61,505,632	85,121,041	72%
VanAllen	pat50	39,571,453	57,981,236	68%
VanAllen	pat79	31,926,224	41,996,993	76%
VanAllen	pat80	52,389,811	69,065,846	76%
VanAllen	pat81	35,577,908	47,986,804	74%
VanAllen	pat83	49,545,724	71,550,718	69%
VanAllen	pat85	46,905,314	62,571,197	75%
VanAllen	pat86	36,996,974	48,504,858	76%
VanAllen	pat88	60,411,904	84,927,259	71%
VanAllen	pat90	51,035,609	67,592,620	76%
VanAllen	pat91	32,328,634	42,780,460	76%
VanAllen	pat98	39,951,523	55,591,443	72%

10

20

30

40

【表 3 C】

SKCM17	TCGA-DA-A3F2-06A	36,193,907	73,189,481	49%
SKCM17	TCGA-DA-A3F5-06A	63,471,321	98,574,681	64%
SKCM17	TCGA-EE-A29C-06A	42,106,901	58,671,235	72%
SKCM17	TCGA-EE-A2GS-06A	75,467,030	106,193,891	71%
SKCM17	TCGA-EE-A3JI-06A	82,822,349	130,483,053	63%
SKCM17	TCGA-FR-A3YN-06A	77,212,284	125,432,957	62%
SKCM17	TCGA-FR-A3YO-06A	62,820,875	94,334,439	67%
SKCM17	TCGA-FR-A8YD-06A	48,621,273	84,908,649	57%
SKCM17	TCGA-GF-A3OT-06A	75,562,700	104,584,553	72%
SKCM17	TCGA-GN-A4U4-06A	64,116,884	109,375,310	59%
SKCM17	TCGA-GN-A4U9-06A	52,387,354	86,570,993	61%
SKCM17	TCGA-GN-A8LK-06A	50,296,635	87,404,657	58%
SKCM17	TCGA-GN-A8LN-01A	47,366,833	80,531,332	59%
SKCM17	TCGA-QB-AA9O-06A	28,086,988	56,838,966	49%
SKCM17	TCGA-WE-A8K5-06A	59,286,015	96,010,909	62%
SKCM17	TCGA-WE-A8ZN-06A	33,627,214	71,681,690	47%
SKCM17	TCGA-WE-AAA0-06A	66,656,729	98,459,389	68%
Nathanson	pat0167	55,402,577	77,953,148	71%
Nathanson	pat0346	43,813,860	58,286,945	75%
Nathanson	pat1494	43,412,097	62,890,358	69%
Nathanson	pat1509	43,442,558	57,900,066	75%
Nathanson	pat1867	43,588,370	61,200,115	71%
Nathanson	pat2051	41,798,937	61,261,388	68%
Nathanson	pat2056	32,605,810	58,611,420	56%
Nathanson	pat3549	40,956,284	55,613,683	74%
Nathanson	pat4631	67,686,777	86,935,831	78%
Nathanson	pat4810	45,242,016	59,981,572	75%
Nathanson	pat4949	44,131,171	59,900,765	74%
Nathanson	pat5038	43,310,892	55,999,930	77%
Nathanson	pat5118	45,812,476	65,647,117	70%
Nathanson	pat5784	39,473,483	62,233,636	63%
Nathanson	pat6126	68,865,936	85,530,712	81%
Nathanson	pat6336	45,596,291	62,254,026	73%
Nathanson	pat6494	38,591,235	53,937,843	72%
Nathanson	pat7357	39,861,473	55,736,777	72%
Nathanson	pat7623	45,724,744	63,741,185	72%

10

20

30

40

【表 3 D】

Nathanson	pat8727	39,525,208	61,208,006	65%
Nathanson	pat9449	68,739,443	87,012,076	79%
Nathanson	pat9521	74,440,314	87,216,766	85%
Nathanson	pat9699	49,683,721		
Nathanson	pat9705	57,437,361		

10

【 0 2 3 4 】

遺伝子発現プロファイルの一貫性を、データセットにわたり査定するため、対数正規化された、TPM単位の遺伝子発現において、111例の患者による融合データセットに対する主成分分析(PCA)を実施した。この解析は、Van Allenデータセットのクラスター化が、他のデータセットのクラスター化と顕著に異なることを示した(図3D)。発現プロファイルの間の交差相関もまた、Van Allenデータセットについて、他のデータセットと比較して異なった(Table 4(表4))。

【 0 2 3 5 】

【表 4】

20

Table 4. 解析されたデータセットについての、対数変換された遺伝子発現間の交差相関

	Hugo	Van Allen	SKCM17	Nathanson
Hugo	1.00	0.89	0.99	0.99
VanAllen	0.89	1.00	0.88	0.90
SKCM17	0.99	0.88	1.00	0.98
Nathanson	0.99	0.90	0.98	1.00

30

【 0 2 3 6 】

免疫チェックポイント遮断療法により処置された黒色腫患者のデータセットのクラスター化を、免疫チェックポイント遮断療法以外により処置された黒色腫患者のデータセット(SKCM453データセット)のクラスター化と比較した。Van Allenデータセットはまた、SKCM453データセットと併せて、PCAプロット上にプロットしたところ、顕著に異なるクラスター化も示した(図3E)。

【 0 2 3 7 】

Van Allenデータセットは、ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)試料を使用して作成し、他のデータセットは、瞬時凍結試料から作成した。試料の調製が、クラスター化に影響を及ぼすかどうかを決定するために、3例のFFPE黒色腫試料(GSE66539)に対する主成分分析を実施した。これらの試料は、Van Allenデータセットと同様のクラスター化を示した(図1F)。これらの結果は、Van Allenデータセットの異なる試料調製が、その顕著に異なるクラスター化の一因となることを示唆した。したがって、Van Allenデータセットは、さらなる解析から除外した。

40

【 0 2 3 8 】

まとめると、これらの結果は、Hugoデータセット、Nathansonデータセット、及びSKCM17データセットが、同等な挙動を提示することを示したので、これらのデータセットを、さらなる解析に使用した。

50

【0239】

(実施例2)

遺伝子発現比は、レスポonderと非レスポonderとを分離した

データセットの間で共有される、共通の予測シグネチャーを、下記に記載される通りに特定した。まず、各データセットについて、応答亜集団と、非応答亜集団との示差的発現解析を実施した。この解析は、Hugoデータセット内で、異なる形で発現する、803例の遺伝子、Nathansonデータセット内で、異なる形で発現する、443例の遺伝子、及びSKCM17データセット内で、異なる形で発現する、636例の遺伝子をもたらした。厳密に、Hugoデータセット、Nathansonデータセット、及びSKCM17データセットの間で異なる形で発現するごく少数の共通な遺伝子(DESeq1、 p 値 <0.05)を特定したが、治療応答との関連は部分的であった(図4A)。

10

【0240】

単一の遺伝子についての遺伝子発現解析は、3つのデータセットについての治療応答を予測しなかった。したがって、遺伝子発現比解析を、図4Bに示す通りに実施した。方法400として示される、この解析のために、3つのデータセット内で最も強く発現した、10,000の遺伝子を、工程410において選択した。次に、49,999,995の比を、工程420において、10,000の高発現遺伝子について計算した。患者応答に対する方向が同じである比を、工程430において保持した。言い換えると、各データセット内の、レスポonder群と、非レスポonder群との間で、正の倍数変化又は負の倍数変化を示した比を選択した。これは、次いで、どの比が、各データセット内の治療応答を最もよく予測するのかを決定するように、更に解析される、11,994,542の比をもたらした。

20

【0241】

マン-ホイットニー検定を適用することにより、各データセット内の、FWERが <0.05 である、404の比を、工程440において特定した。標準偏差を逸脱した比(14の比)をフィルタリングする結果として、工程450において、390の比をもたらした。各群内に単一の比を残して、相関の大きな(TCGA SKCMコホート内のピアソン相関が $r>0.75$ である)比を除外する結果として、工程460において、201の遺伝子発現比をもたらした。個々のROC/AUC予測スコアを、201の遺伝子発現比の各々について計算した(図4D)。リードアウトを単純化するために、非レスポonderにおいて過剰発現する比の、分子と分母とを交換し、これにより、比について、応答促進方向を同方向にする。201の遺伝子発現比は、高主成分分析(図4C)及び示差的発現解析(図4E~4F)の両方において、レスポonderと非レスポonderとの分離における高分解力を示した。

30

【0242】

したがって、これらの結果は、この遺伝子発現比解析が、免疫チェックポイント遮断療法に反応した患者を、反応しなかった患者から分離することを裏付けた。

【0243】

(実施例3)

遺伝子発現ベースの予測モデルは、治療応答を予測した

遺伝子発現比と、対応する切片値との線形結合を規定するロジスティック回帰モデルであって、関連する治療応答により、試料を、2つのクラスに最適に分類するロジスティック回帰モデルを構築した。モデルのための比は、モデルの予測ROC/AUCスコアを最大限に増大させる、新たな遺伝子比により、モデルを反復的に拡張する、貪欲加算アルゴリズムにより選択した(図5A)。スコアは、10倍の交差バリデーションにより査定した。モデルは、6つの遺伝子比で、その最高の性能に到達した(図5A)。

40

【0244】

ウォーターフォールプロット(図5B)は、構築された予測モデルの高効率、及びROC/AUC=0.993及びF1スコア=0.942とする、レスポonderと非レスポonderとの2つの顕著に異なる群への顕著な分離を示した。このような分離はまた、TCGAによる全黒色腫コホート(図5G)、及び3つの免疫チェックポイント阻害剤処置コホート(図5D)についての、モデルの予測スコア分布のバイモーダル形態によっても確認された。

50

【0245】

モデルを査定して、黒色腫において、それが、一般的な予後診断機能を有するのかがどうかを決定した。生存プロファイルの解析は、免疫チェックポイント遮断療法処置コホート(図5E)内の、予測されるレスポナーと非レスポナーとの間で顕著に異なる生存プロファイルを特定したが、TCGA SKCM黒色腫コホート(図5G)については、これを特定しなかった。したがって、構築されたモデルは、患者の免疫チェックポイント遮断療法に対する応答を、正確に予測する。

【0246】

構築された予測因子モデルはまた、2つの顕著に異なる腫瘍群も分離した。免疫チェックポイント遮断療法処置コホート(図5D)及び全TCGA SKCMコホート(図5G)の両方における、腫瘍試料についての予測スコアは、同様のバイモダル分布に従った。このような均一性は、モデルが、他のコホート内のレスポナーと非レスポナーとを効果的に識別する可能性が高い能力を有することを示唆する。

10

【0247】

したがって、これらの結果は、この遺伝子発現ベースのモデルが、抗CTLA4チェックポイント遮断療法及び抗PD1チェックポイント遮断療法に対する患者応答を予測することを裏付けた。

【0248】

実施形態の例

本明細書の一態様では、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサと、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサにより実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、チェックポイント遮断療法に対するレスポナーと、チェックポイント遮断療法に対する非レスポナーとを有する複数の対象の中の各対象について、複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを得る工程；発現データを使用して、複数の遺伝子について、レスポナーと非レスポナーとの発現レベルの差を決定する工程；決定された発現レベルの差を使用して、複数の遺伝子内のチェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポナーと非レスポナーとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む、チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程；発現データを使用して、チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする工程であって、遺伝子のサブセットのうちの少なくとも一部を、予測因子の遺伝子組として特定して、統計学的モデルに組み入れること；及び発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定することを含む、トレーニングする工程；さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程；並びにさらなる発現データ及び統計学的モデルを使用して、さらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に反応する可能性が高いのか、及び/又はさらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に反応する可能性が高くないのかを決定する工程を実施させる、プロセッサ実行可能な命令を格納する少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体とを含むシステムが提供される。

20

30

【0249】

本明細書の一態様では、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサにより実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、チェックポイント遮断療法に対するレスポナーと、チェックポイント遮断療法に対する非レスポナーとを有する複数の対象の中の各対象について、複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを得る工程；発現データを使用して、複数の遺伝子について、レスポナーと非レスポナーとの発現レベルの差を決定する工程；決定された発現レベルの差を使用して、複数の遺伝子内のチェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポナーと非レスポナーとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む、チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程；発現データを使用して、チェック

40

50

ポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする工程であって、遺伝子のサブセットのうちの少なくとも一部を、予測因子の遺伝子組として特定して、統計学的モデルに組み入れること；及び発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定することを含む、トレーニングする工程；さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程；並びにさらなる発現データ及び統計学的モデルを使用して、さらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高いのか、及び/又はさらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高くないのかを決定する工程を実施させる、プロセッサ実行可能な命令を格納する少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体が提供される。

10

【0250】

本明細書の一態様では、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサを使用して、チェックポイント遮断療法に対するレスポンドと、チェックポイント遮断療法に対する非レスポンドとを有する複数の対象の中の各対象について、複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを得る工程；発現データを使用して、複数の遺伝子について、レスポンドと非レスポンドとの発現レベルの差を決定する工程；決定された発現レベルの差を使用して、複数の遺伝子内のチェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポンドと非レスポンドとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む、チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程；発現データを使用して、チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする工程であって、遺伝子のサブセットのうちの少なくとも一部を、予測因子の遺伝子組として特定して、統計学的モデルに組み入れること；及び発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定することを含む、トレーニングする工程；さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程；並びにさらなる発現データ及び統計学的モデルを使用して、さらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高いのか、及び/又はさらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に応答する可能性が高くないのかを決定する工程を実施する工程を含む方法が提供される。

20

【0251】

本明細書の一態様では、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサと、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサにより実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、チェックポイント遮断療法に対するレスポンドと、チェックポイント遮断療法に対する非レスポンドとを有する複数の対象の中の各対象について、複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを得る工程；発現データを使用して、複数の遺伝子について、レスポンドと非レスポンドとの発現レベルの差を決定する工程；決定された発現レベルの差を使用して、複数の遺伝子内のチェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポンドと非レスポンドとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む、チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程；発現データを使用して、チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする工程であって、予測因子の遺伝子組を特定して、統計学的モデルに組み入れること；発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定すること；及び統計学的モデルを格納することを含む、トレーニングする工程を実施させる、プロセッサ実行可能な命令を格納する少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体とを含むシステムが提供される。

30

40

【0252】

本明細書の一態様では、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサと、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサにより実行されると、少なくと

50

も1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、統計学的モデルにアクセスする工程であって、統計学的モデルが、チェックポイント遮断療法に対するレスポンドと、チェックポイント遮断療法に対する非レスポンドとを有する複数の対象の中の各対象について、複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを得る工程；発現データを使用して、複数の遺伝子について、レスポンドと非レスポンドとの発現レベルの差を決定する工程；決定された発現レベルの差を使用して、複数の遺伝子内のチェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程であって、少なくとも閾値レベルの統計学的有意性でレスポンドと非レスポンドとの間で異なる形で発現する遺伝子を特定することを含む、チェックポイント遮断療法と関連する遺伝子のサブセットを特定する工程；発現データを使用して、チェックポイント遮断療法の有効性を予測するための統計学的モデルをトレーニングする工程であって、遺伝子のサブセットのうちの少なくとも一部を、予測因子の遺伝子組として特定して、統計学的モデルに組み入れること；及び発現データを使用して、予測因子の遺伝子組と関連する、統計学的モデルのパラメータを推定することを含む、トレーニングする工程により得られた、工程；さらなる対象について、さらなる発現データを得る工程；並びにさらなる発現データ及び統計学的モデルを使用して、さらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に反応する可能性が高いのか、及び/又はさらなる対象が、チェックポイント遮断療法に肯定的に反応する可能性が低いのかを決定する工程を実施させる、プロセッサ実行可能な命令を格納する少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体とを含むシステムが提供される。

10

【0253】

20

一部の実施形態では、発現データは、RNA発現データ、DNA発現データ、又はタンパク質発現データである。

【0254】

一部の実施形態では、統計学的モデルをトレーニングする工程は、複数の回帰変数を有する一般化線形モデルをトレーニングすることを含み、複数の回帰変数は、予測因子の遺伝子組の各々の回帰変数を含む。

【0255】

一部の実施形態では、統計学的モデルをトレーニングする工程は、複数の回帰変数を有するロジスティック回帰モデルをトレーニングすることを含み、複数の回帰変数は、予測因子の遺伝子組の各々の回帰変数を含む。

30

【0256】

一部の実施形態では、ロジスティック回帰モデルは、複数の回帰変数について、それぞれの複数の重みを含み、統計学的モデルのパラメータを推定することは、複数の対象についての発現データと、複数の対象のうちどの対象が、チェックポイント遮断療法に反応したのか、及び/又は複数の対象のうちどの対象が、チェックポイント遮断療法に反応しなかったのかを指し示す情報とを使用して、複数の重みを推定することを含む。

【0257】

一部の実施形態では、統計学的モデルをトレーニングする工程は、それぞれの遺伝子の回帰変数を統計学的モデルへと反復的に追加することを含む。

【0258】

40

一部の実施形態では、回帰変数を反復的に追加することは、遺伝子のサブセット内の候補遺伝子を特定すること；現行の統計学的モデルを、候補遺伝子の回帰変数を用いて増強して、増強型統計学的モデルを得ること；増強型統計学的モデルの性能を査定すること；及び候補遺伝子の回帰変数を、性能を査定した結果に基づき現行の統計学的モデルへと追加することを決定することを含む。

【0259】

一部の実施形態では、増強型統計学的モデルの性能を査定することは、受信者動作特性曲線下面積(ROC AUC)統計を得ることを含む。

【0260】

50

一部の実施形態では、チェックポイント遮断療法は、PD1阻害剤及びCTLA4阻害剤からなる群から選択される。

【0261】

一部の実施形態では、PD1阻害剤は、PD1、PDL1、及び/又はPDL2を阻害する分子である。一部の実施形態では、PD1、PDL1、及び/又はPDL2を阻害する分子は、抗体又はその抗原結合性断片である。一部の実施形態では、PD1、PDL1、及び/又はPDL2を阻害する分子は、アゼトリズマブ、アベルマブ、ツルバルマブ、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、ピジリズマブ、BGB-A317、BMS-936559、又はこれらの類似体、誘導体、断片、若しくは塩である。

【0262】

一部の実施形態では、CTLA4阻害剤は、CTLA4を阻害する分子である。一部の実施形態では、CTLA4を阻害する分子は、抗体又はその抗原結合性断片である。一部の実施形態では、CTLA4を阻害する分子は、イピリズマブ又はトレメリムマブである。

【0263】

一部の実施形態では、統計学的モデルをトレーニングする工程は、複数の回帰変数を有する一般化線形モデルをトレーニングすることを含み、複数の回帰変数の各々は、予測因子の遺伝子組のメンバーのそれぞれの対についての遺伝子の対の比を表す。

【0264】

一部の実施形態では、統計学的モデルをトレーニングする工程は、複数の回帰変数を有するロジスティック回帰モデルをトレーニングすることを含み、複数の回帰変数の各々は、予測因子の遺伝子組のメンバーのそれぞれの対についての遺伝子の対の比を表す。

【0265】

一部の実施形態では、ロジスティック回帰モデルは、複数の回帰変数について、それぞれの複数の重みを含み、統計学的モデルのパラメータを推定することは、複数の対象についての発現データと、複数の対象のうちどの対象が、チェックポイント遮断療法に応答したのか、及び/又は複数の対象のうちどの対象が、チェックポイント遮断療法に応答しなかったのかを指し示す情報とを使用して、複数の重みを推定することを含む。

【0266】

一部の実施形態では、統計学的モデルをトレーニングする工程は、それぞれの遺伝子の回帰変数を統計学的モデルへと反復的に追加することを含む。一部の実施形態では、回帰変数を反復的に追加することは、遺伝子のサブセット内の候補遺伝子を特定すること；現行の統計学的モデルを、候補遺伝子の回帰変数を用いて増強して、増強型統計学的モデルを得ること；増強型統計学的モデルの性能を査定すること；及び候補遺伝子の回帰変数を、性能を査定した結果に基づき現行の統計学的モデルへと追加することを決定することを含む。一部の実施形態では、増強型統計学的モデルの性能を査定することは、受信者動作特性曲線下面積(ROC AUC)統計を得ることを含む。

【0267】

一部の実施形態では、統計学的モデルは、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子は、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1から選択される。

【0268】

一部の実施形態では、統計学的モデルは、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子は、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1から選択される。

【0269】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、統計学的モデルは、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子は、BRAF、RAI14、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、及びSNX6を含む。

【 0 2 7 0 】

一部の実施形態では、統計学的モデルは、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子は、BRAF、RAI14、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、及びSNX6からなる。

【 0 2 7 1 】

一部の実施形態では、第1の従属変数の組は、BRAF:RAI14、ACVR1B:MPRIP、ACVR1B:COPS3、PRKAG1:STX2、NLRX1:ELAC2、MON1B:STX2、ARF3:MPRIP、ARPIN:MPRIP、SPRYD3:FLI1、TIRAP:MPRIP、GSE1:RAI14、POLR3K:HAUS8、RAB40C:HAUS8、PIGO:MPRIP、MFHAS1:USP13、GSE1:NPIPA1、DPH6:STX2、ERLIN2:RAI14、CES2:LHFP、及びNAIF1:HAUS8から選択される少なくとも2つの比を含む。

10

【 0 2 7 2 】

一部の実施形態では、第1の従属変数の組は、MON1B:STX2、FAM234A:LIN37、DPH6:STX2、BRAF:RAI14、ADCK2:C14ORF80、POLR3K:HAUS8、URB1:TMEM181、GCLC:NEK3、RAB40C:HAUS8、NLRX1:ELAC2、CMIP:ROBO4、NXT2:FBXO5、EIF3H:NEK3、EHHADH:SNX6、DMTN:RASD1、SLC46A1:RBM8A、ACVR1B:GTF2H2、NPEPPS:HDAC2、CXCL16:BASP1、MFHAS1:DYRK3、ACVR1B:USP13、DPH6:C14ORF166、CES2:LHFP、ACVR1B:DCP1B、NAIF1:HDGFRP2、ABCC1:TRIO、GPR107:STX2、ZDHC7:USP13、PRKAG1:TSEN2、PC:HAUS8、LRBA:CEP192、POM121C:CNPY4、KAT14:SETD5、SLC35A5:SNX6、ATP6V1A:GTDC1、TXNL4B:AKAP8L、SLC36A1:HAUS8、PSAP:SH3BP5、CMIP:OLFML2B、TATDN3:NEK3、TASP1:DDX5、SDC4:FUT8、TMEM254:COPS3、ARF3:MPRIP、SLC46A1:PMF1-BGLAP、ATP6V1A:FBXO30、MFHAS1:C2CD5、ERAP1:SYNE1、F11R:FYN、RCHY1:RNF146、ATP6V1A:PDCD5、ACVR1B:ELAC2、CLN3:HAUS8、NAIF1:HAUS8、PRKAG1:SOCS4、HNRNP2:USP13、TPD52:MTRF1L、ACVR1B:C14ORF80、IST1:NPIPA1、DPH6:TCEAL1、CSNK2A1:MRGBP、CXCL16:FILIP1L、AGK:USP13、MYO18A:FYN、SIRPA:FLI1、C16ORF58:FLI1、TRIM11:AKAP8L、MFHAS1:DMPK、JMJD8:AKAP8L、DIAPH1:SYNE1、BCKDHA:HAUS8、TMEM254:PSMC5、ACVR1B:HTRA2、MON1B:SYNE1、DCAKD:PMF1-BGLAP、VWA5A:RASD1、TPD52:TRA2A、ZMIZ1:STX2、NUB1:C2CD5、GSE1:RAI14、AGFG1:STX2、NXT2:TRA2A、ACSS1:NPIPA5、FBXW8:USP13、CMIP:TRIO、AGPAT3:FYN、PSMF1:PTOV1、CREG1:TARS、SLC46A1:CEP131、SIRPA:SERPINF1、DNAJA2:HDAC2、ERLIN2:RAI14、FAM234A:ZNF428、CHMP1A:LIN37、FAM110A:TCF7、ACVR1B:COPS3、GSE1:DDX11、CREG1:ARFGAP3、BRPF3:USP13、MFHAS1:USP13、LAMP1:MAPK7、ACSS1:PMF1-BGLAP、SUFU:TRIO、ARF3:DAD1、NLRX1:TRA2A、NLRX1:SLC39A13、CMIP:SH3BP5、PIIF:HAUS8、ANKRD13A:SOCS4、F8:SYNE1、ATP6V1A:USP48、ACVR1B:MPRIP、TMEM141:HAUS8、TIRAP:MPRIP、ZDHC12:HAUS8、SLC46A1:MED9、MFHAS1:NCAPD2、ERBB2:CENPL、JMJD7:PQBP1、PHKG2:AKAP8L、SLC36A1:SLC26A6、ATP6V1A:SPDL1、DCTN5:CEP89、IPPK:STX2、LAMB3:ADM、ARPIN:MPRIP、SLC46A1:FYN、ACVR1B:LTV1、GDE1:ZNF576、DMTN:GFPT2、LCMT2:RDH11、ACVR1B:CCDC66、ACVR1B:NEK3、SEC24B:MAP3K7、ZNF764:AKAP8L、CHMP1A:HAUS8、PIGO:USP13、ARF3:MAPK7、GSE1:CCDC66、ACVR1B:METTL17、C20ORF196:HAUS8、ARF3:CBY1、BRPF3:MPRIP、SLC46A1:PSMC5、CMTR2:MAP3K7、TASP1:CCDC66、BRPF3:PIP5K1A、PIGO:FLI1、MYO18A:ACIN1、PSMF1:AKAP8L、FBXW11:LTV1、CXCL16:ADAMTS2、SPRYD3:FLI1、DPH6:FRA10AC1、PDXK:HAUS8、ACVR1B:WDR45B、MON1B:SMIM10L1、LAT:PRRX1、WDR24:AKAP8L、EHHADH:CCDC174、ACVR1B:CEP89、MFHAS1:ODF2、ALDH6A1:GOPC、GSE1:NBPF14、EHHADH:MEX3C、BRPF3:STX2、EHHADH:GTF2H2、PIGO:MPRIP、PRKAG1:STX2、EHHADH:SMIM10L1、SLC36A1:SH3PXD2A、ADCK2:STX2、SORD:PDCD5、ACVR1B:LLGL1、LAMTOR3:ZNF644、PIM1:MICAL2、CREG1:NPIPA1、GSE1:NPIPA1、PRR13:HAUS8、WDR55:RAD1、CMIP:NID2、DIAPH1:TARS、SNAP23:SNX6、GSE1:TSPYL2、C2ORF68:NPIPA1、MFHAS1:TRIO、DPH6:CGRRF1、KIF13B:STX2、PTK2B:TCF7、ATP2A2:STX2、ANKS1A:USP13、JRK:NEK3、LRBA:DDX5、IDH2:HAUS8、CCNF:HAUS8、CMIP:CHN1、STAU2:STX2、ACSS1:LHFP、GSR:STX2、IGF2R:FYN、CXCL16:ACVRL1から選択される少なくとも2つの比を含む。

20

30

40

【 0 2 7 3 】

50

一部の実施形態では、統計学的モデルは、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子は、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1から選択される。

【 0 2 8 8 】

一部の実施形態では、統計学的モデルは、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子は、BRAF、RAI14、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、及びSNX6を含む。

【 0 2 8 9 】

一部の実施形態では、統計学的モデルは、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子は、BRAF、RAI14、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、及びSNX6からなる。

【 0 2 9 0 】

一部の実施形態では、第1の従属変数の組は、BRAF:RAI14、ACVR1B:MPRIP、ACVR1B:COPS3、PRKAG1:STX2、NLRX1:ELAC2、MON1B:STX2、ARF3:MPRIP、ARPIN:MPRIP、SPRYD3:FLI1、TIRAP:MPRIP、GSE1:RAI14、POLR3K:HAUS8、RAB40C:HAUS8、PIGO:MPRIP、MFHAS1:USP13、GSE1:NP1PA1、DPH6:STX2、ERLIN2:RAI14、CES2:LHFP、及びNAIF1:HAUS8から選択される少なくとも2つの比を含む。

【 0 2 9 1 】

一部の実施形態では、第1の従属変数の組は、MON1B:STX2、FAM234A:LIN37、DPH6:STX2、BRAF:RAI14、ADCK2:C14ORF80、POLR3K:HAUS8、URB1:TMEM181、GCLC:NEK3、RAB40C:HAUS8、NLRX1:ELAC2、CMIP:ROBO4、NXT2:FBXO5、EIF3H:NEK3、EHHADH:SNX6、DMTN:RASD1、SLC46A1:RBM8A、ACVR1B:GTF2H2、NPEPPS:HDAC2、CXCL16:BASP1、MFHAS1:DYRK3、ACVR1B:USP13、DPH6:C14ORF166、CES2:LHFP、ACVR1B:DCP1B、NAIF1:HDGFRP2、ABCC1:TRIO、GPR107:STX2、ZDHHC7:USP13、PRKAG1:TSEN2、PC:HAUS8、LRBA:CEP192、POM121C:CNPY4、KAT14:SETD5、SLC35A5:SNX6、ATP6V1A:GTDC1、TXNL4B:AKAP8L、SLC36A1:HAUS8、PSAP:SH3BP5、CMIP:OLFML2B、TATDN3:NEK3、TASP1:DDX5、SDC4:FUT8、TMEM254:COPS3、ARF3:MPRIP、SLC46A1:PMF1-BGLAP、ATP6V1A:FBXO30、MFHAS1:C2CD5、ERAP1:SYNE1、F11R:FYN、RCHY1:RNF146、ATP6V1A:PDCD5、ACVR1B:ELAC2、CLN3:HAUS8、NAIF1:HAUS8、PRKAG1:SOCS4、HNRNPH2:USP13、TPD52:MTRF1L、ACVR1B:C14ORF80、IST1:NP1PA1、DPH6:TCEAL1、CSNK2A1:MRGBP、CXCL16:FILIP1L、AGK:USP13、MYO18A:FYN、SIRPA:FLII、C16ORF58:FLII、TRIM11:AKAP8L、MFHAS1:DMPK、JMJD8:AKAP8L、DIAPH1:SYNE1、BCKDHA:HAUS8、TMEM254:PSMC5、ACVR1B:HTRA2、MON1B:SYNE1、DCAKD:PMF1-BGLAP、VWA5A:RASD1、TPD52:TRA2A、ZMIZ1:STX2、NUB1:C2CD5、GSE1:RAI14、AGFG1:STX2、NXT2:TRA2A、ACSS1:NP1PA5、FBXW8:USP13、CMIP:TRIO、AGPAT3:FYN、PSMF1:PTOV1、CREG1:TARS、SLC46A1:CEP131、SIRPA:SERPINF1、DNAJA2:HDAC2、ERLIN2:RAI14、FAM234A:ZNF428、CHMP1A:LIN37、FAM110A:TCF7、ACVR1B:COPS3、GSE1:DDX11、CREG1:ARFGAP3、BRPF3:USP13、MFHAS1:USP13、LAMP1:MAPK7、ACSS1:PMF1-BGLAP、SUFU:TRIO、ARF3:DAD1、NLRX1:TRA2A、NLRX1:SLC39A13、CMIP:SH3BP5、PPIF:HAUS8、ANKRD13A:SOCS4、F8:SYNE1、ATP6V1A:USP48、ACVR1B:MPRIP、TMEM141:HAUS8、TIRAP:MPRIP、ZDHHC12:HAUS8、SLC46A1:MED9、MFHAS1:NCAPD2、ERBB2:CENPL、JMJD7:PQBP1、PHKG2:AKAP8L、SLC36A1:SLC26A6、ATP6V1A:SPDL1、DCTN5:CEP89、IPPK:STX2、LAMB3:ADM、ARPIN:MPRIP、SLC46A1:FYN、ACVR1B:LTV1、GDE1:ZNF576、DMTN:GFPT2、LCMT2:RDH11、ACVR1B:CCDC66、ACVR1B:NEK3、SEC24B:MAP3K7、ZNF764:AKAP8L、CHMP1A:HAUS8、PIGO:USP13、ARF3:MAPK7、GSE1:CCDC66、ACVR1B:METTL17、C20ORF196:HAUS8、ARF3:CBY1、BRPF3:MPRIP、SLC46A1:PSMC5、CMTR2:MAP3K7、TASP1:CCDC66、BRPF3:PIP5K1A、PIGO:FLII、MYO18A:ACIN1、PSMF1:AKAP8L、FBXW11:LTV1、CXCL16:ADAMTS2、SPRYD3:FLII、DPH6:FRA10AC1、PDXK:HAUS8、ACVR1B:WDR45B、MON1B:SMIM10L1、LAT:PRRX1、WDR24:AKAP8L、EHHADH:CCDC174、ACVR1B:CEP89、MFHAS1:ODF2、ALDH6A1:GOPC、GSE1:NBP14、EHHADH:MEX3C、BRPF3:STX2、EHHADH:GTF2H2、PIGO:MPRIP、PRKAG1:STX2、EHHADH:SMIM10L1、SLC36A1:SH3PXD2A、ADCK2:STX2、SORD:PCDC5、ACVR1B:LLGL1、LAMTOR3:ZNF644、PIM1:MICAL2、CREG1:NP1PA1、GSE1:NP1PA1、PRR1

10

20

30

40

50

デルの性能を査定すること;及び候補遺伝子の回帰変数を、性能を査定した結果に基づき現行の統計学的モデルへと追加することを決定することにより、それぞれの遺伝子の回帰変数を統計学的モデルへと反復的に追加することを含む。

【0302】

一部の実施形態では、対象は、黒色腫を有する。

【0303】

一部の実施形態は、使用者へと、対象が、チェックポイント遮断療法に応答する可能性が高いのかどうかについての指標を提供することを更に含む。

【0304】

同等物及び範囲

本明細書では、「プログラム」又は「ソフトウェア」という用語は、上記で論じた実施形態の多様な態様を実施する、コンピュータ又は他のプロセッサ(物理的なコンピュータ若しくは他のプロセッサ又はバーチャルのコンピュータ若しくは他のプロセッサ)をプログラムするのに援用され得る、任意のタイプのコンピュータコード又はプロセッサ実行可能な命令の組を指すように、一般的な意味で使用される。加えて、一態様に従い、実行されると、本明細書に記載される技術の方法を実施する、1つ又は複数のコンピュータプログラムは、単一のコンピュータ又はプロセッサに常駐される必要がなく、異なるコンピュータ又はプロセッサの間で、モジュール的に分配して、本明細書に記載される技術の多様な態様を実施することができる。

【0305】

プロセッサ実行可能な命令は、1つ又は複数のコンピュータ又は他のデバイスにより実行されるプログラムモジュール等、多くの形態であり得る。一般に、プログラムモジュールは、特定のタスクを実施するか、又は特定の抽象データタイプを実施する、ルーチン、プログラム、オブジェクト、コンポーネント、データ構造等を含む。典型的に、プログラムモジュールの機能性は、組み合わせることもでき、分配することもできる。

【0306】

また、データ構造も、任意の適切な形態の、1つ又は複数の非一時的なコンピュータ読取り可能な記憶媒体に保存することができる。例示の簡便さのために述べると、データ構造は、データ構造内の記憶場所を通して関連するフィールドを有することが示され得る。このような関係はまた、非揮発性のコンピュータ読取り可能な媒体内に記憶場所を伴う、フィールドのための記憶装置であって、フィールド間の関係をコンベイする記憶装置を割り当てることによっても達成することができる。しかし、ポインター、タグ、又はデータ要素間の関係を確立する他の機構の使用を介することを含む、任意の適切な機構を使用して、データ構造のフィールド内の情報間の関係を確立することができる。

【0307】

本発明の多様な概念は、1つ又は複数の方法として実施し得るが、これらについての例を提示してきた。各方法の一部として実施される工程は、任意の適切な形で順序づけることができる。したがって、例示された順序とは異なる順序で工程を実施する実施形態を構築し得るが、これは、一部の工程を、例示的な実施形態では、逐次的工程として示されていてもなお、同時に実施することを含み得る。

【0308】

本明細書及び特許請求の範囲において、1つ又は複数の要素のリストに言及して使用される「少なくとも1つの」という語句は、要素のリスト内の要素のうちの任意の1又は複数から選択されるが、要素のリスト内で具体的に列挙される各要素及びあらゆる要素のうちの少なくとも1つを必ずしも含むわけではないが、要素のリスト内の要素の任意の組合せを必ずしも除外するわけでもない、少なくとも1つの要素を意味するものと理解されたい。この定義はまた、「少なくとも1つの」という語句が言及する要素のリスト内で具体的に特定される要素以外の要素が、具体的に特定されたこれらの要素に関連する場合であれ、関連しない場合であれ、任意選択で存在し得ることも許容する。したがって、非限定的な例として述べると、一実施形態では、「A及びBのうちの少なくとも1つ」(又は、同義で

10

20

30

40

50

、「A又はBのうちの少なくとも1つ」、又は、同義で、「A及び/又はBのうちの少なくとも1つ」とは、Bの存在を伴わず(かつ、任意選択で、B以外の要素を含み)、任意選択で、1つを超えるAを含む、少なくとも1つのAを指す場合もあり;別の実施形態では、Aの存在を伴わず(かつ、任意選択で、A以外の要素を含み)、任意選択で、1つを超えるBを含む、少なくとも1つのBを指す場合もあり;更に別の実施形態では、任意選択で、1つを超えるAを含む(かつ、任意選択で、他の要素を含む)、少なくとも1つのA、及び任意選択で、1つを超えるBを含む(かつ、任意選択で、他の要素を含む)、少なくとも1つのBを指す場合もある等である。

【0309】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される「及び/又は」という語句は、このように接続された要素の「一方又は両方」、すなわち、ある場合には、連言的に存在し、他の場合には、選言的に存在する要素を意味するものと理解されたい。「及び/又は」を伴って列挙される複数の要素は、同じ様式で、すなわち、このように接続された要素のうちの「1つ又は複数」と解釈されるものとする。「及び/又は」節により具体的に特定される要素以外の他の要素も、具体的に特定されるこれらの要素に関連する場合であれ、関連しない場合であれ、任意選択で存在し得る。したがって、非限定的な例として述べると、「A及び/又はB」に対する言及は、「～を含むこと」等のオープンエンドの表現と共に使用される場合、一実施形態では、Aだけ(任意選択で、B以外の要素を含む)を指す場合もあり;別の実施形態では、Bだけ(任意選択で、A以外の要素を含む)を指す場合もあり;更に別の実施形態では、A及びBの両方(任意選択で、他の要素を含む)を指す場合もある等である。

【0310】

特許請求の範囲では、「ある(a)」、「ある(an)」、及び「その」等の冠詞は、反対のことが指し示されるか、又はそうでないことが文脈から明らかでない限りにおいて、「1つ又は複数」を意味する場合がある。反対のことが指し示されるか、又はそうでないことが文脈から明らかでない限りにおいて、群の1つ又は複数のメンバーの間の「又は」を含む、特許請求の範囲又は記載は、群のメンバーのうちの1つ、1つを超えるメンバー、又は全てが、所与の生成物又は方法において存在するか、これにおいて援用されるか、又は他の形でこれに関与性であれば満たされると考えられる。本開示は、群のうちの正確に1つのメンバーが、所与の生成物又は方法において存在するか、これにおいて援用されるか、又は他の形でこれに関与性である実施形態を含む。本開示はまた、群のメンバーのうちの1つを超えるメンバー又は全てが、所与の生成物又は方法において存在するか、これにおいて援用されるか、又は他の形でこれに関与性である実施形態も含む。

【0311】

更に、記載される方法及びシステムは、1つ又は複数の限定、要素、条項、記載用語等を、列挙された請求項のうちの1つ又は複数から、別の請求項へと導入する場合の、全ての変動、組合せ、及び順序を包摂する。例えば、別の請求項に従属する、任意の請求項は、同じ基礎請求項に従属する、他の任意の請求項において見出される、1つ又は複数の限定を含むように改変することができる。要素を、例えば、マーカッシュ群のフォーマットによるリストとして提示する場合、要素の各亜群もまた開示され、任意の要素を群から除外することもできる。一般に、本明細書で記載されるシステム及び方法(又はこれらの態様)が、特定の要素及び/又は特徴を含むと称する場合、本発明のシステム及び方法又は態様についての、ある特定の実施形態は、このような要素及び/又は特徴等からなるか、又はこれらから本質的になることを理解されたい。簡便さを目的とすると、本明細書では、これらの実施形態が、言葉通りに、具体的に明示されているわけではない。

【0312】

また、「～を含むこと(including)」、「～を含むこと(comprising)」、「～を有すること」、「～を含有すること」、「～を伴うこと」という用語は、オープンであることを意図し、更なる要素又は工程の包含を許容するが要求はしないことも注目される。範囲を与える場合、端点を含む。更に、そうでないことが指し示されるか、又はそうでないことが文脈及び当業者の理解から明らかでない限りにおいて、範囲として表される値は、記載

10

20

30

40

50

されるシステム及び方法についての異なる実施形態で言明される範囲内の、文脈によりそうでないことが明確に指示されない限りにおいて、下限の単位の10分の1までの、任意の具体的な値又は部分範囲を仮定し得る。

【0313】

特許請求の範囲における、「第1の」、「第2の」、「第3の」等、序数用語の使用であって、特許請求の範囲の要素を改変する使用は、それ自体、1つの特許請求の範囲の要素の、別の要素に対する、いかなる優先性、先行性、若しくは順序を含意するものでも、方法の工程を実施する時間的な順序を含意するものでもない。このような用語は、ある特定の名称を有する、1つの特許請求の範囲の要素を、同じ名称を有する(序数用語の使用を除き)別の要素から識別する標識としてだけ使用される。

10

【0314】

加えて、本明細書で使用される、「患者」及び「対象」という用語は、互換的に使用することができる。このような用語は、ヒト対象又はヒト患者を含み得るがこれらに限定されない。このような用語はまた、非ヒト霊長動物又は他の動物も含み得る。

【0315】

本出願は、参照によりそれらの全てが本明細書に組み込まれる、交付された多様な特許、特許出願公開、雑誌論文、及び他の刊行物に言及する。組み込まれた参考文献のうちのいずれかと、本明細書とで齟齬が生じた場合は、本明細書に従うものとする。加えて、先行技術の範囲内に収まる、本開示の、任意の特定の実施形態は、請求項のうちの任意の1つ又は複数から、明示的に除外することができる。このような実施形態は、当業者に公知であるとみなされるため、本明細書で、除外が、明示的に示されない場合であってもなお、除外することができる。本明細書で記載されるシステム及び方法についての、任意の特定の実施形態は、先行技術の存在に関連するのであれ、関連しないのであれ、任意の理由で、任意の請求項から除外することができる。

20

【0316】

当業者は、規定の実験だけを使用して、本明細書で記載される、具体的な実施形態の多くの同等物を認識又は確認することが可能であろう。本明細書で記載される、本実施形態の範囲は、上記の記載に限定されることを意図するものではなく、付属の特許請求の範囲で明示される通りである。当業者は、以下の特許請求の範囲で規定される、本開示の精神又は範囲から逸脱しない限りにおいて、この記載に対して、多様な変動及び改変を施し得ることを理解するであろう。

30

【符号の説明】

【0317】

- 100 環境
- 102 患者
- 104 実験室
- 106 患者情報データベース/データベース
- 108 ネットワーク
- 110 サーバー
- 112 コンピューティングデバイス
- 114 医師
- 116 外部データベース/データベース
- 150 グラフィカルユーザインターフェース/GUI
- 152 患者情報部分
- 154 免疫療法部分
- 156 有効性予測因子部分
- 158 標的療法選択部分
- 160 分子機能(MF)ポートレイト部分
- 162 臨床試験情報部分
- 170 グラフィカルユーザインターフェース

40

50

172	患者情報部分	
174	免疫療法部分	
176a	有効性予測因子部分	
176b	有効性予測因子部分	
178	標的療法選択部分	
182a	臨床試験情報部分	
182b	臨床試験情報部分	
200	コンピュータ実行可能な方法/方法	
202	工程	
204	工程	10
206	工程	
208	工程	
210	工程	
212	工程	
220	コンピュータ実行可能な方法/方法	
222	工程	
224	工程	
226	工程	
228	工程	
230	工程	20
232	工程	
240	コンピュータ実行可能な方法/方法	
242	工程	
244	工程	
246	工程	
400	方法	
410	工程	
420	工程	
430	工程	
440	工程	30
450	工程	
460	工程	
600	コンピュータシステム	
610	コンピュータハードウェアプロセッサ/プロセッサ	
620	メモリ	
630	非揮発性記憶デバイス	

【図 1 A】

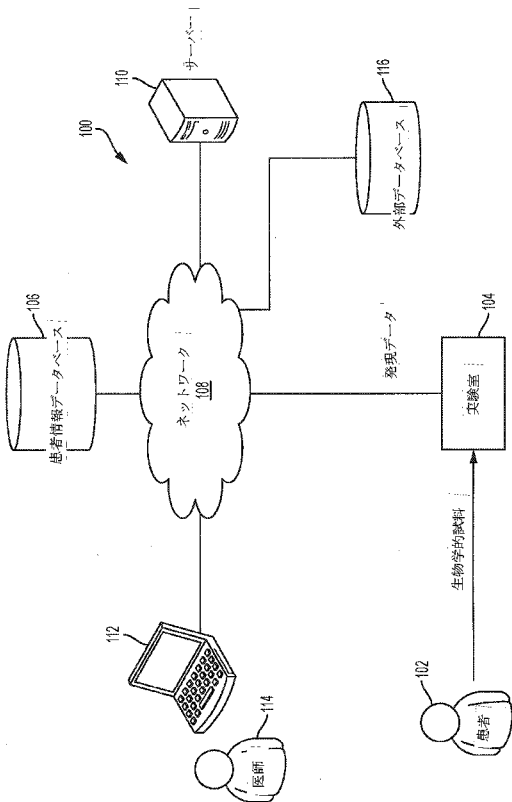


FIG. 1A

【図 1 B】

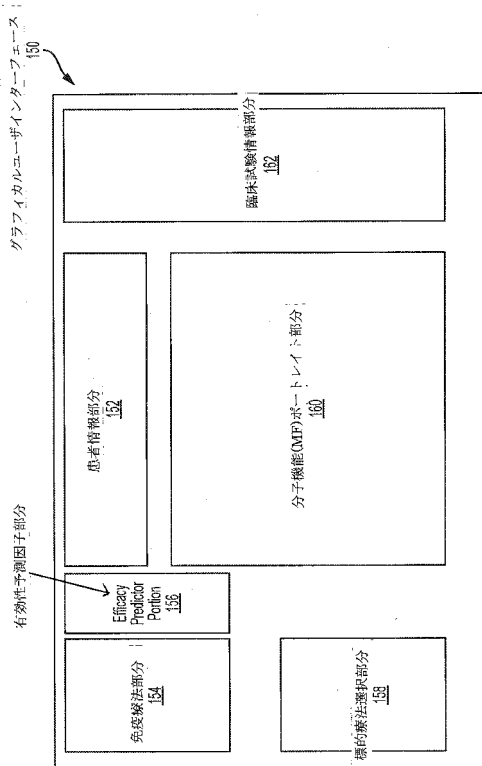


FIG. 1B

【図 1 C】

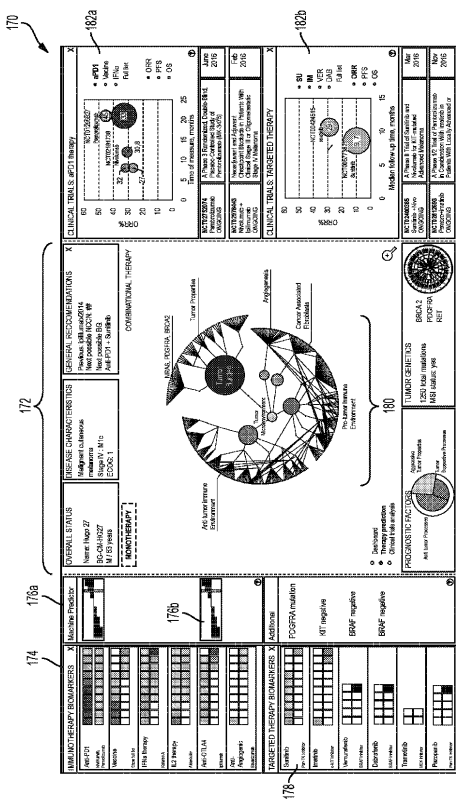


FIG. 1C

【図 2 A】

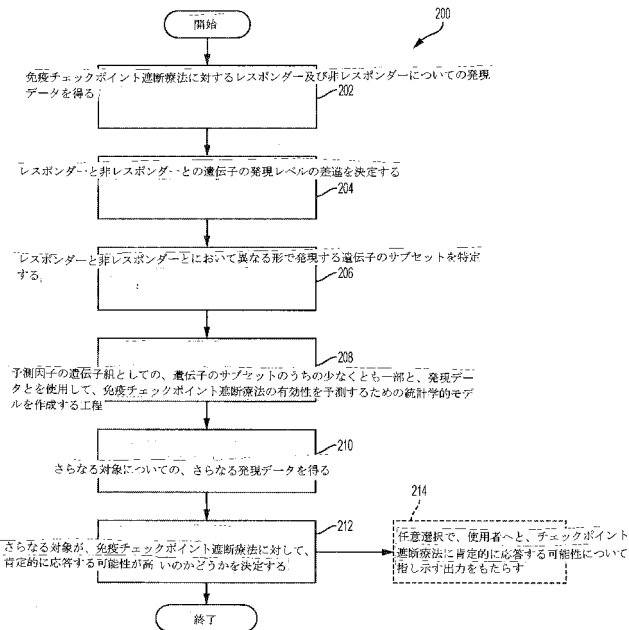


FIG. 2A

【 図 2 B 】

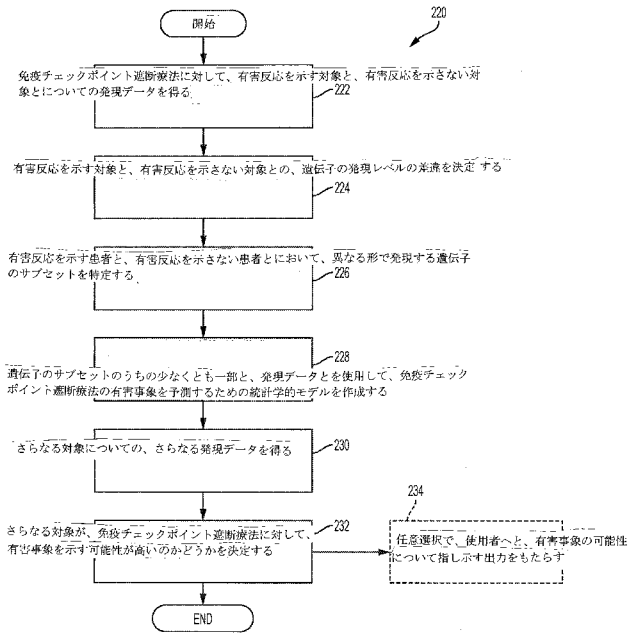


FIG. 2B

【 図 2 C 】

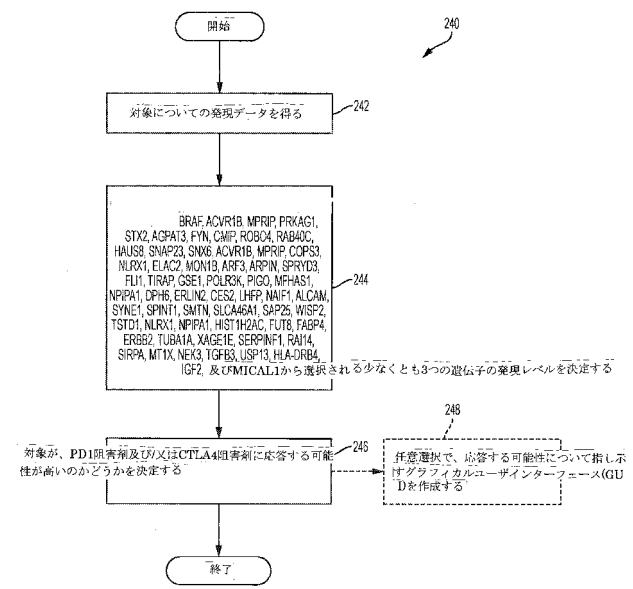


FIG. 2C

【 図 3 A 】

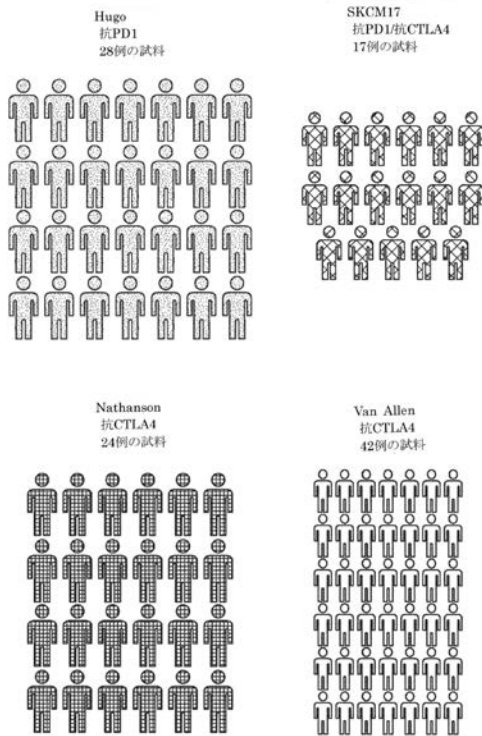


FIG. 3A

【 図 3 B 】

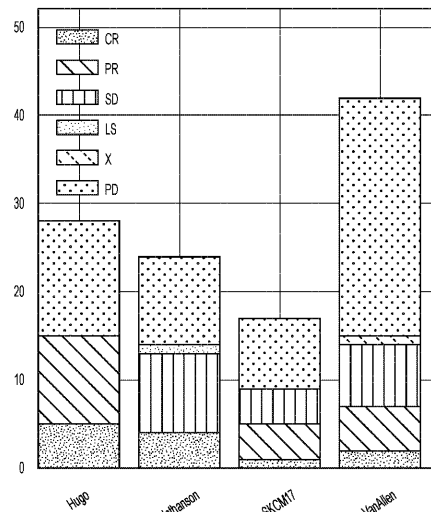


FIG. 3B

【 図 3 C 】

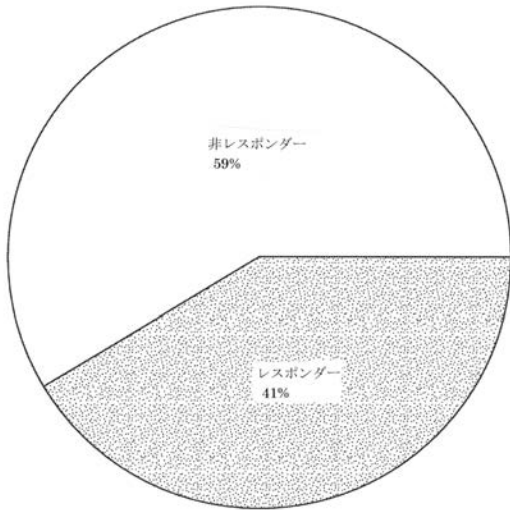


FIG. 3C

【 図 3 D 】

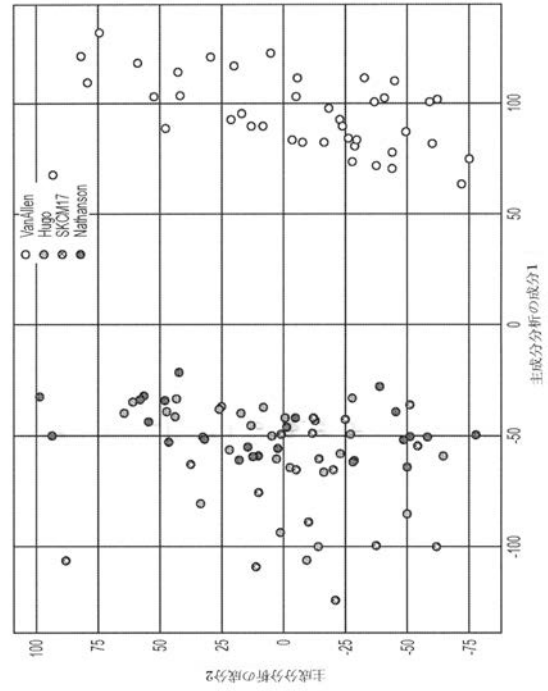


FIG. 3D

【 図 3 E 】

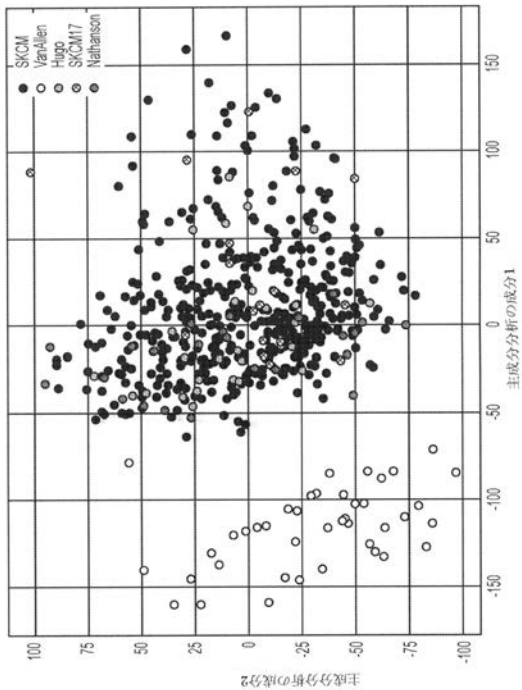


FIG. 3E

【 図 3 F 】

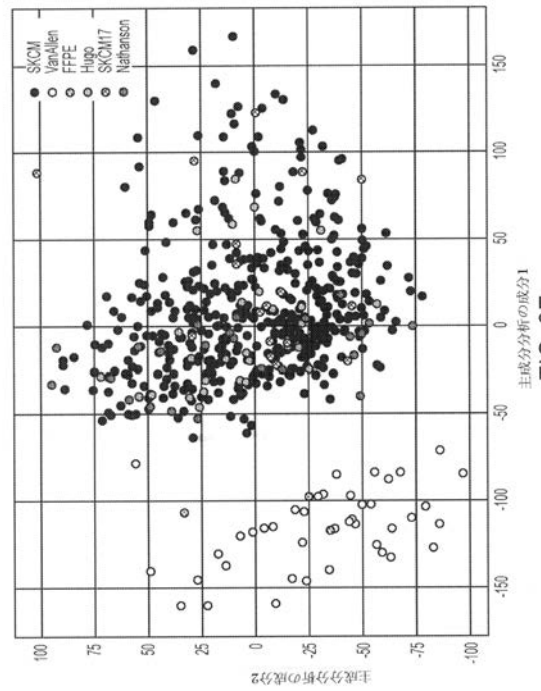


FIG. 3F

【 図 4 A 】

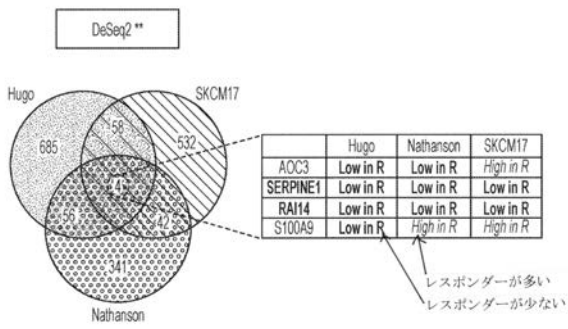


FIG. 4A

【 図 4 B 】

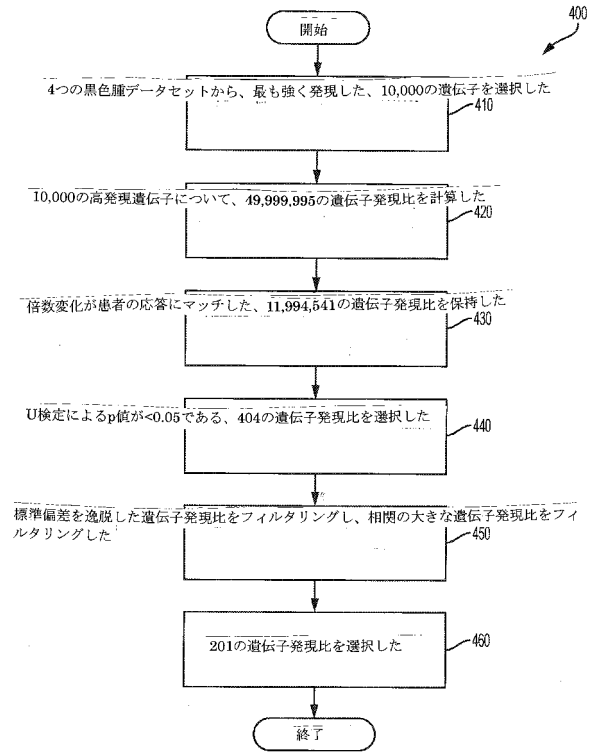


FIG. 4B

【 図 4 C 】

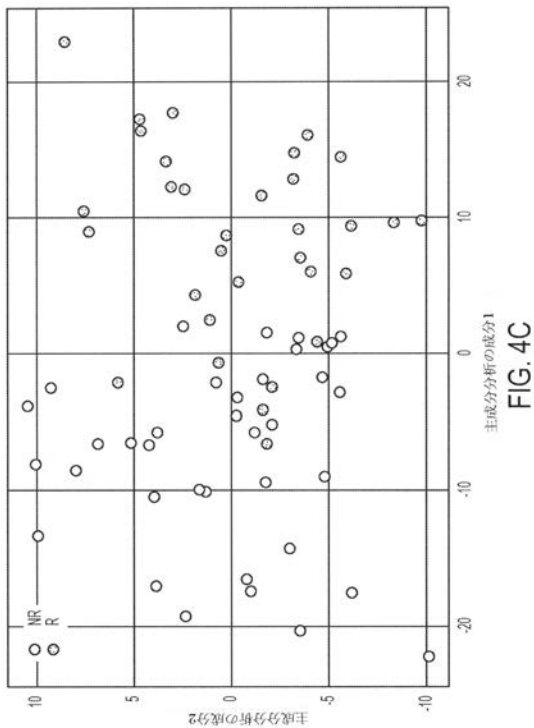


FIG. 4C

【 図 4 D 】

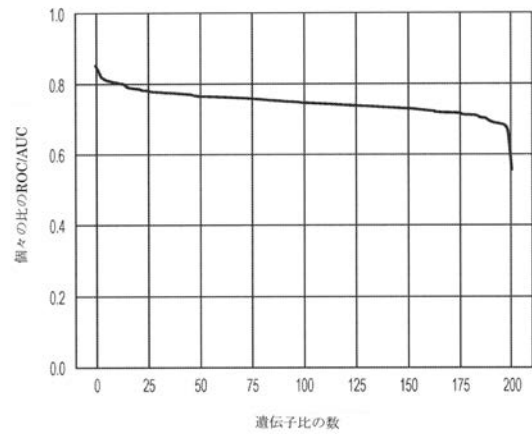


FIG. 4D

【 図 4 E 】

	Hugo		SKCM17		Nathanson	
	FC	pValue	FC	pValue	FC	pValue
BRAF/RAI14	2.12	0.0086	2.51	0.0013	3.48	0.0141
ACVR1B/MFRIP	2.12	0.0015	2.05	0.0131	1.84	0.0184
ACVR1B/COPS3	2.08	0.0024	1.90	0.0402	2.21	0.0045
PRKAG1/STX2	2.75	0.0006	1.75	0.0297	2.81	0.0184
NLRX1/ELAC2	2.01	0.0129	2.25	0.0044	2.60	0.0081
MON1B/STX2	2.59	0.0013	1.68	0.0402	2.67	0.0184
ARF3/MFRIP	1.96	0.0028	1.80	0.0184	1.98	0.0485
ARF3/MFRIP	1.54	0.0075	1.73	0.0156	1.79	0.0033
SPRY3/FLII	1.72	0.0188	2.16	0.0044	1.94	0.0304
TIRAP/MFRIP	1.53	0.0382	2.22	0.0016	1.86	0.0485
GSE1/RAI14	2.57	0.0304	2.91	0.0217	4.71	0.0018
POLR3K/HAUS8	1.89	0.0146	2.07	0.0064	2.26	0.0141
RAB40C/HAUS8	1.76	0.0039	2.08	0.0053	1.91	0.0141
PIGO/MFRIP	1.77	0.0304	1.74	0.0077	2.38	0.0304
MFHAS1/USP13	2.05	0.0146	2.59	0.0184	3.87	0.0304
GSE1/NPIP1	2.75	0.0129	2.25	0.0466	4.35	0.0033
DPH6/STX2	4.02	0.0024	1.91	0.0466	2.14	0.0386
ERL1/RAI14	1.99	0.0304	2.61	0.0184	3.49	0.0184
CES2/LHFP	3.00	0.0240	3.45	0.0156	2.08	0.0386
NAF1/HAUS8	1.99	0.0057	1.95	0.0217	2.37	0.0108

FIG. 4E

【 図 4 F 】

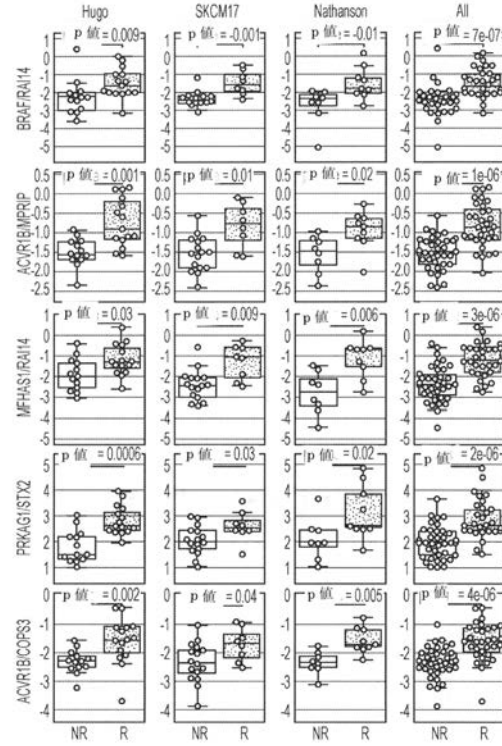


FIG. 4F

【 図 5 A 】

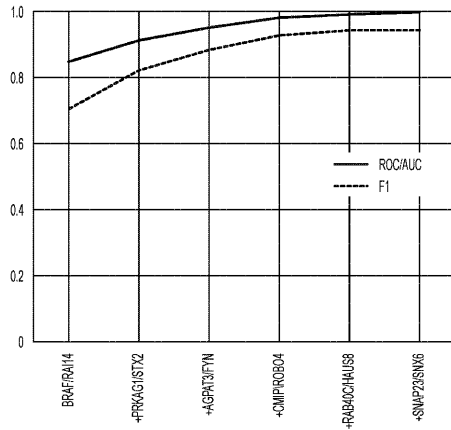


FIG. 5A

【 図 5 B 】

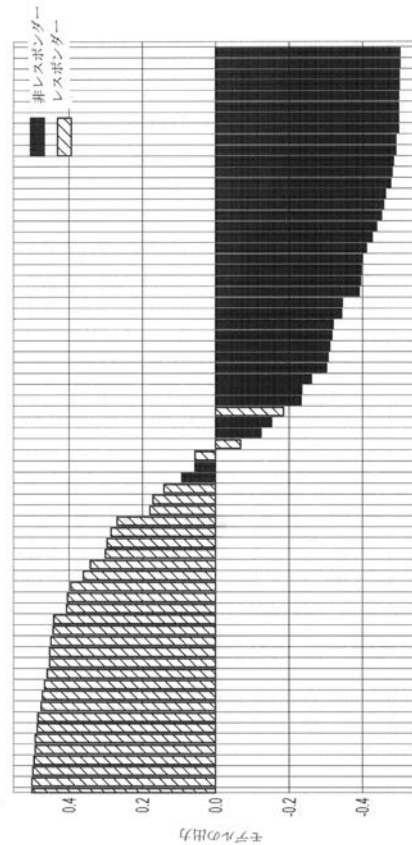


FIG. 5B

【 図 5 C 】

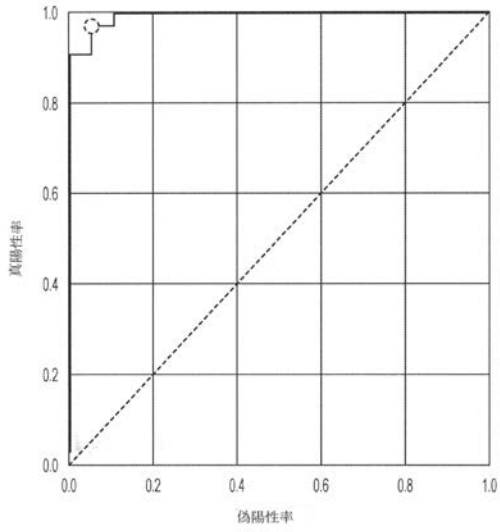


FIG. 5C

【 図 5 D 】

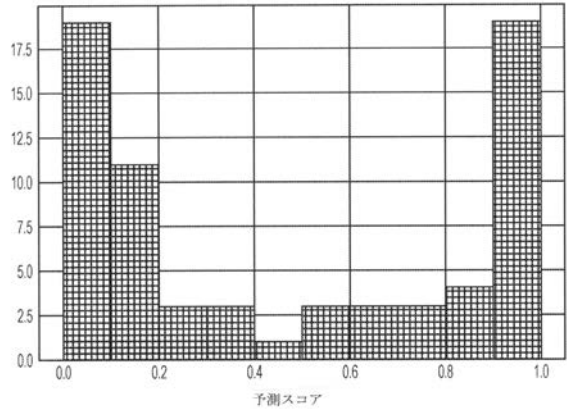


FIG. 5D

【 図 5 E 】

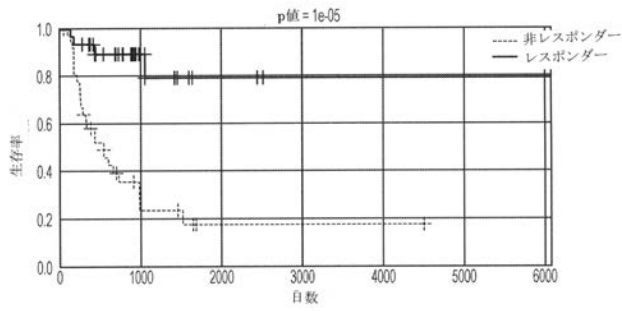


FIG. 5E

【 図 5 F 】

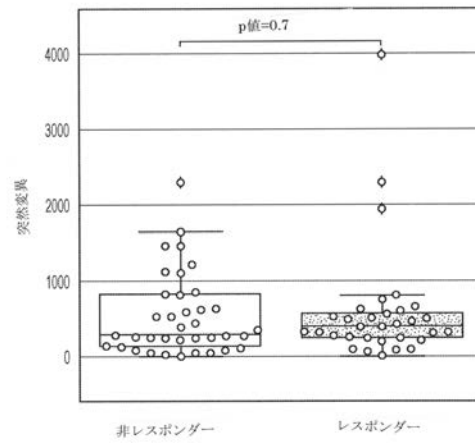


FIG. 5F

【 図 5 G 】

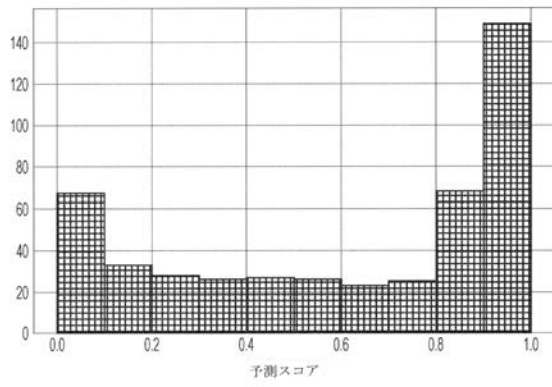


FIG. 5G

【 図 5 H 】

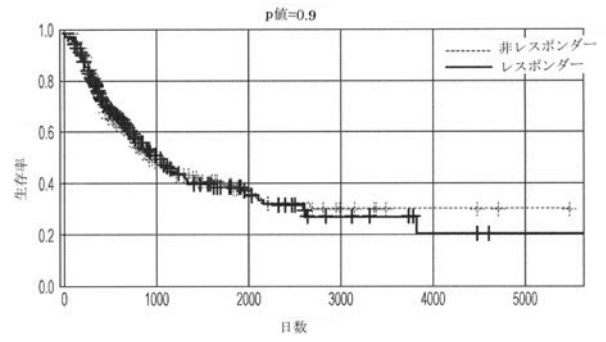


FIG. 5H

【 図 5 I 】

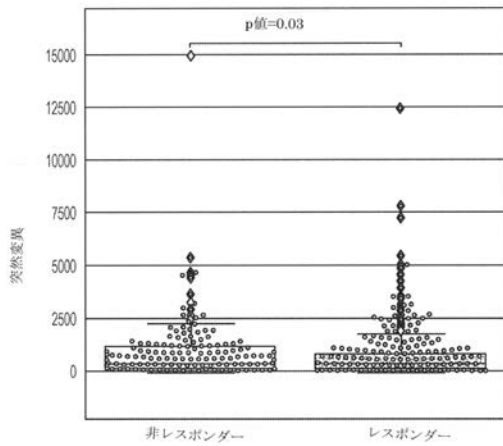


FIG. 5I

【 図 6 】

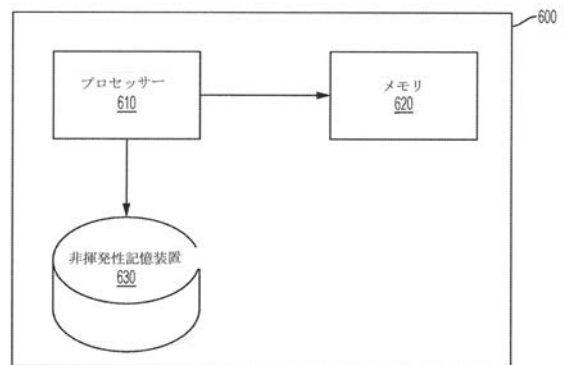


FIG. 6

【手続補正書】

【提出日】令和2年2月6日(2020.2.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象が、チェックポイント遮断療法に応答する可能性が高いのかどうかを決定するための方法であって、

対象についての発現データを得る工程；

発現データを使用して、BRAF、ACVR1B、MPRIP、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる予測因子遺伝子の組から選択される少なくとも3つの遺伝子について、対象における発現レベルを決定する工程；並びに

決定された発現レベルと、複数の対象の複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを使用してトレーニングされた統計学的モデルとを使用して、対象が、チェックポイント遮断療法に応答する可能性が高いのかどうかを決定する工程

を含み、チェックポイント遮断療法が、PD1阻害剤及び/又はCTLA4阻害剤である、方法。

【請求項2】

発現データを使用して、少なくとも4つの遺伝子、少なくとも5つの遺伝子、少なくとも6つの遺伝子、少なくとも7つの遺伝子、少なくとも8つの遺伝子、少なくとも9つの遺伝子、又は少なくとも10の遺伝子の発現レベルを決定する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

発現データが、RNA発現データ、DNA発現データ、又はタンパク質発現データである、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1から選択される、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1から選択される、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、RAI14、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、及びSNX6を含む、請求項4又5に記載の方法。

【請求項7】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子

が、BRAF、RAI14、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、及びSNX6からなる、請求項1から6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

第1の従属変数の組が、BRAF:RAI14、ACVR1B:MPRIP、ACVR1B:COPS3、PRKAG1:STX2、NLRX1:ELAC2、MON1B:STX2、ARF3:MPRIP、ARPIN:MPRIP、SPRYD3:FLI1、TIRAP:MPRIP、GSE1:RAI14、POLR3K:HAUS8、RAB40C:HAUS8、PIGO:MPRIP、MFHAS1:USP13、GSE1:NP1PA1、DPH6:STX2、ERLIN2:RAI14、CES2:LHFP、及びNAIF1:HAUS8から選択される少なくとも2つの比を含む、請求項1から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

第1の従属変数の組が、MON1B:STX2、FAM234A:LIN37、DPH6:STX2、BRAF:RAI14、ADCK2:C14ORF80、POLR3K:HAUS8、URB1:TMEM181、GCLC:NEK3、RAB40C:HAUS8、NLRX1:ELAC2、CMIP:ROBO4、NXT2:FBXO5、EIF3H:NEK3、EHHADH:SNX6、DMTN:RASD1、SLC46A1:RBM8A、ACVR1B:GT F2H2、NPEPPS:HDAC2、CXCL16:BASP1、MFHAS1:DYRK3、ACVR1B:USP13、DPH6:C14ORF166、CES2:LHFP、ACVR1B:DCP1B、NAIF1:HDGFRP2、ABCC1:TRIO、GPR107:STX2、ZDHHC7:USP13、PRKAG1:TSEN2、PC:HAUS8、LRBA:CEP192、POM121C:CNPY4、KAT14:SETD5、SLC35A5:SNX6、ATP6V1A:GTDC1、TXNL4B:AKAP8L、SLC36A1:HAUS8、PSAP:SH3BP5、CMIP:OLFML2B、TATDN3:NEK3、TASP1:DDX5、SDC4:FUT8、TMEM254:COPS3、ARF3:MPRIP、SLC46A1:PMF1-BGLAP、ATP6V1A:FBXO30、MFHAS1:C2CD5、ERAP1:SYNE1、F11R:FYN、RCHY1:RNF146、ATP6V1A:PDCD5、ACVR1B:ELAC2、CLN3:HAUS8、NAIF1:HAUS8、PRKAG1:SOCS4、HNRNPH2:USP13、TPD52:MTRF1L、ACVR1B:C14ORF80、IST1:NP1PA1、DPH6:TCEAL1、CSNK2A1:MRGBP、CXCL16:FILIP1L、AGK:USP13、MYO18A:FYN、SIRPA:FLI1、C16ORF58:FLI1、TRIM11:AKAP8L、MFHAS1:DMPK、JMJD8:AKAP8L、DIAPH1:SYNE1、BCKDHA:HAUS8、TMEM254:PSMC5、ACVR1B:HTRA2、MON1B:SYNE1、DCAKD:PMF1-BGLAP、VWA5A:RASD1、TPD52:TRA2A、ZMIZ1:STX2、NUB1:C2CD5、GSE1:RAI14、AGFG1:STX2、NXT2:TRA2A、ACSS1:NP1PA5、FBXW8:USP13、CMIP:TRIO、AGPAT3:FYN、PSMF1:PTOV1、CREG1:TARS、SLC46A1:CEP131、SIRPA:SERPINF1、DNAJA2:HDAC2、ERLIN2:RAI14、FAM234A:ZNF428、CHMP1A:LIN37、FAM110A:TCF7、ACVR1B:COPS3、GSE1:DDX11、CREG1:ARFGAP3、BRPF3:USP13、MFHAS1:USP13、LAMP1:MAPK7、ACSS1:PMF1-BGLAP、SUFU:TRIO、ARF3:DAD1、NLRX1:TRA2A、NLRX1:SLC39A13、CMIP:SH3BP5、PIPF:HAUS8、ANKRD13A:SOCS4、F8:SYNE1、ATP6V1A:USP48、ACVR1B:MPRIP、TMEM141:HAUS8、TIRAP:MPRIP、ZDHHC12:HAUS8、SLC46A1:MED9、MFHAS1:NCAPD2、ERBB2:CENPL、JMJD7:PQBP1、PHKG2:AKAP8L、SLC36A1:SLC26A6、ATP6V1A:SPDL1、DCTN5:CEP89、IPPK:STX2、LAMB3:ADM、ARPIN:MPRIP、SLC46A1:FYN、ACVR1B:LT V1、GDE1:ZNF576、DMTN:GFPT2、LCMT2:RDH11、ACVR1B:CCDC66、ACVR1B:NEK3、SEC24B:MAP3K7、ZNF764:AKAP8L、CHMP1A:HAUS8、PIGO:USP13、ARF3:MAPK7、GSE1:CCDC66、ACVR1B:ME TTL17、C20ORF196:HAUS8、ARF3:CBY1、BRPF3:MPRIP、SLC46A1:PSMC5、CMTR2:MAP3K7、TASP1:CCDC66、BRPF3:PIP5K1A、PIGO:FLI1、MYO18A:ACIN1、PSMF1:AKAP8L、FBXW11:LTV1、CXCL16:ADAMTS2、SPRYD3:FLI1、DPH6:FRA10AC1、PDXK:HAUS8、ACVR1B:WDR45B、MON1B:SMIM10L1、LAT:PRRX1、WDR24:AKAP8L、EHHADH:CCDC174、ACVR1B:CEP89、MFHAS1:ODF2、ALDH6A1:GOPC、GSE1:NBP14、EHHADH:MEX3C、BRPF3:STX2、EHHADH:GTF2H2、PIGO:MPRIP、PRKAG1:STX2、EHHADH:SMIM10L1、SLC36A1:SH3PXD2A、ADCK2:STX2、SORD:PDCD5、ACVR1B:LLGL1、LAMTOR3:ZNF644、PIM1:MICAL2、CREG1:NP1PA1、GSE1:NP1PA1、PRR13:HAUS8、WDR55:RAD1、CMIP:NID2、DIAPH1:TARS、SNAP23:SNX6、GSE1:TSPYL2、C20RF68:NP1PA1、MFHAS1:TRIO、DPH6:CGRRF1、KIF13B:STX2、PTK2B:TCF7、ATP2A2:STX2、ANKS1A:USP13、JRK:NEK3、LRBA:DX5、IDH2:HAUS8、CCNF:HAUS8、CMIP:CHN1、STAU2:STX2、ACSS1:LHFP、GSR:STX2、IGF2R:FYN、CXCL16:ACVRL1から選択される少なくとも2つの比を含む、請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

第1の従属変数の組が、比:BRAF:RAI14、PRKAG1:STX2、AGPAT3:FYN、CMIP:ROBO4、RAB40C:HAUS8、SNAP23:SNX6からなる、請求項1から9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

第1の従属変数の組が、少なくとも3つの比、少なくとも4つの比、少なくとも5つの比、

又は少なくとも6つの比を含む、請求項1から10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

発現データを使用して、BRAF、ACVR1B、MPRIP、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる群から少なくとも8つの遺伝子について、対象における発現レベルを決定する、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

発現データを使用して、BRAF、ACVR1B、MPRIP、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる群から少なくとも11の遺伝子について、対象における発現レベルを決定する、請求項1から12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

PD1阻害剤、CTLA4阻害剤、又はPD1阻害剤及びCTLA4阻害剤を投与する工程を更に含む、請求項1から13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

統計学的モデルが、一般化線形モデルを含む、請求項1から14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

統計学的モデルが、ロジスティック回帰モデルを含む、請求項1から15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

統計学的モデルをトレーニングする工程が、複数の回帰変数を有する一般化線形モデルをトレーニングすることを含み、複数の回帰変数の各々が、予測因子の遺伝子組のメンバーのそれぞれの対についての遺伝子の対の比を表す、請求項1から16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

統計学的モデルをトレーニングする工程が、複数の回帰変数を有するロジスティック回帰モデルをトレーニングすることを含み、複数の回帰変数の各々が、予測因子の遺伝子組のメンバーのそれぞれの対についての遺伝子の対の比を表す、請求項1から17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

ロジスティック回帰モデルが、複数の回帰変数について、それぞれの複数の重みを含み、統計学的モデルのパラメータを推定することが、

複数の対象についての発現データと、複数の対象のうちどの対象が、チェックポイント遮断療法に应答したのか、及び/又は複数の対象のうちどの対象が、チェックポイント遮断療法に应答しなかったのかを指し示す情報とを使用して、複数の重みを推定すること

を含む、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

統計学的モデルをトレーニングする工程が、少なくとも部分的に、

遺伝子のサブセット内の候補遺伝子を特定すること；

現行の統計学的モデルを、候補遺伝子の回帰変数を用いて増強して、増強型統計学的モデルを得ること；

増強型統計学的モデルの性能を査定すること;及び
候補遺伝子の回帰変数を、性能を査定した結果に基づき現行の統計学的モデルへと追加することを決定すること
により、それぞれの遺伝子の回帰変数を統計学的モデルへと反復的に追加することを含む、請求項18又19に記載の方法。

【請求項 2 1】

対象が、黒色腫を有する、請求項1から20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

使用者へと、対象が、チェックポイント遮断療法に応答する可能性が高いのかどうかについての指標を提供する工程を更に含む、請求項1から21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

対象が、チェックポイント遮断療法に応答する可能性が高いのかどうかを決定するためのシステムであって、

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサと、

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサにより実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサに、

対象についての発現データを得る工程;

発現データを使用して、BRAF、ACVR1B、MPRIP、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる予測因子遺伝子の組から選択される少なくとも3つの遺伝子について、対象における発現レベルを決定する工程;並びに

決定された発現レベルと、複数の対象の複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを使用してトレーニングされた統計学的モデルとを使用して、対象が、チェックポイント遮断療法に応答する可能性が高いのかどうかを決定する工程

を実施させる、プロセッサ実行可能な命令を格納する少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体と

を含み、チェックポイント遮断療法が、PD1阻害剤及び/又はCTLA4阻害剤である、システム。

【請求項 2 4】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1から選択される、請求項23に記載のシステム。

【請求項 2 5】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、RAI14、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、及びSNX6からなる、請求項23に記載のシステム。

【請求項 2 6】

第1の従属変数の組が、BRAF:RAI14、ACVR1B:MPRIP、ACVR1B:COPS3、PRKAG1:STX2、NLRX1:ELAC2、MON1B:STX2、ARF3:MPRIP、ARPIN:MPRIP、SPRYD3:FLI1、TIRAP:MPRIP、GSE1:RAI14、POLR3K:HAUS8、RAB40C:HAUS8、PIGO:MPRIP、MFHAS1:USP13、GSE1:NPIPA1、DPH6:STX2、ERLIN2:RAI14、CES2:LHFP、及びNAIF1:HAUS8から選択される少なくとも2つの比を含む、請求項24に記載のシステム。

【請求項 27】

第1の従属変数の組が、MON1B:STX2、FAM234A:LIN37、DPH6:STX2、BRAF:RAI14、ADCK2:C14ORF80、POLR3K:HAUS8、URB1:TMEM181、GCLC:NEK3、RAB40C:HAUS8、NLRX1:ELAC2、CMIP:ROBO4、NXT2:FBX05、EIF3H:NEK3、EHHADH:SNX6、DMTN:RASD1、SLC46A1:RBM8A、ACVR1B:GTF2H2、NPEPPS:HDAC2、CXCL16:BASP1、MFHAS1:DYRK3、ACVR1B:USP13、DPH6:C14ORF166、CES2:LHFP、ACVR1B:DCP1B、NAIF1:HDGFRP2、ABCC1:TRIO、GPR107:STX2、ZDHHC7:USP13、PRKAG1:TSEN2、PC:HAUS8、LRBA:CEP192、POM121C:CNPY4、KAT14:SETD5、SLC35A5:SNX6、ATP6V1A:GTDC1、TXNL4B:AKAP8L、SLC36A1:HAUS8、PSAP:SH3BP5、CMIP:OLFML2B、TATDN3:NEK3、TASP1:DDX5、SDC4:FUT8、TMEM254:COPS3、ARF3:MPRIP、SLC46A1:PMF1-BGLAP、ATP6V1A:FBX030、MFHAS1:C2CD5、ERAP1:SYNE1、F11R:FYN、RCHY1:RNF146、ATP6V1A:PDCD5、ACVR1B:ELAC2、CLN3:HAUS8、NAIF1:HAUS8、PRKAG1:SOCS4、HNRNP2:USP13、TPD52:MTRF1L、ACVR1B:C14ORF80、IST1:NPIPA1、DPH6:TCEAL1、CSNK2A1:MRGBP、CXCL16:FILIP1L、AGK:USP13、MYO18A:FYN、SIRPA:FLII、C16ORF58:FLII、TRIM11:AKAP8L、MFHAS1:DMPK、JMJD8:AKAP8L、DIAPH1:SYNE1、BCKDHA:HAUS8、TMEM254:PSMC5、ACVR1B:HTRA2、MON1B:SYNE1、DCAKD:PMF1-BGLAP、VWA5A:RASD1、TPD52:TRA2A、ZMIZ1:STX2、NUB1:C2CD5、GSE1:RAI14、AGFG1:STX2、NXT2:TRA2A、ACSS1:NPIPA5、FBXW8:USP13、CMIP:TRIO、AGPAT3:FYN、PSMF1:PTOV1、CREG1:TARS、SLC46A1:CEP131、SIRPA:SERPINF1、DNAJA2:HDAC2、ERLIN2:RAI14、FAM234A:ZNF428、CHMP1A:LIN37、FAM110A:TCF7、ACVR1B:COPS3、GSE1:DDX11、CREG1:ARFGAP3、BRPF3:USP13、MFHAS1:USP13、LAMP1:MAPK7、ACSS1:PMF1-BGLAP、SUFU:TRIO、ARF3:DAD1、NLRX1:TRA2A、NLRX1:SLC39A13、CMIP:SH3BP5、PIIF:HAUS8、ANKRD13A:SOCS4、F8:SYNE1、ATP6V1A:USP48、ACVR1B:MPRIP、TMEM141:HAUS8、TIRAP:MPRIP、ZDHHC12:HAUS8、SLC46A1:MED9、MFHAS1:NCAPD2、ERBB2:CENPL、JMJD7:PQBP1、PHKG2:AKAP8L、SLC36A1:SLC26A6、ATP6V1A:SPDL1、DCTN5:CEP89、IPPK:STX2、LAMB3:ADM、ARPIN:MPRIP、SLC46A1:FYN、ACVR1B:LTV1、GDE1:ZNF576、DMTN:GFPT2、LCMT2:RDH11、ACVR1B:CCDC66、ACVR1B:NEK3、SEC24B:MAP3K7、ZNF764:AKAP8L、CHMP1A:HAUS8、PIGO:USP13、ARF3:MAPK7、GSE1:CCDC66、ACVR1B:METTL17、C20ORF196:HAUS8、ARF3:CBY1、BRPF3:MPRIP、SLC46A1:PSMC5、CMTR2:MAP3K7、TASP1:CCDC66、BRPF3:PIP5K1A、PIGO:FLII、MYO18A:ACIN1、PSMF1:AKAP8L、FBXW11:LTV1、CXCL16:ADAMTS2、SPRYD3:FLII、DPH6:FRA10AC1、PDXK:HAUS8、ACVR1B:WDR45B、MON1B:SMIM10L1、LAT:PRRX1、WDR24:AKAP8L、EHHADH:CCDC174、ACVR1B:CEP89、MFHAS1:ODF2、ALDH6A1:GOPC、GSE1:NBPF14、EHHADH:MEX3C、BRPF3:STX2、EHHADH:GTF2H2、PIGO:MPRIP、PRKAG1:STX2、EHHADH:SMIM10L1、SLC36A1:SH3PXD2A、ADCK2:STX2、SORD:PDCD5、ACVR1B:LLGL1、LAMTOR3:ZNF644、PIM1:MICAL2、CREG1:NPIPA1、GSE1:NPIPA1、PRR13:HAUS8、WDR55:RAD1、CMIP:NID2、DIAPH1:TARS、SNAP23:SNX6、GSE1:TSPYL2、C20RF68:NPIPA1、MFHAS1:TRIO、DPH6:CGRRF1、KIF13B:STX2、PTK2B:TCF7、ATP2A2:STX2、ANKS1A:USP13、JRK:NEK3、LRBA:DDX5、IDH2:HAUS8、CCNF:HAUS8、CMIP:CHN1、STAU2:STX2、ACSS1:LHFP、GSR:STX2、IGF2R:FYN、CXCL16:ACVRL1から選択される少なくとも2つの比を含む、請求項24に記載のシステム。

【請求項 28】

少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサーにより実行されると、少なくとも1つのコンピュータハードウェアプロセッサーに、対象が、チェックポイント遮断療法に応答する可能性が高いのかどうかを決定するための方法であって、

対象についての発現データを得る工程；

発現データを使用して、BRAF、ACVR1B、MPRIP、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLC46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1からなる予測因子遺伝子の組から選択される少なくとも3つの遺伝子について、対象における発現レベルを決定する工程；並びに

決定された発現レベルと、複数の対象の複数の遺伝子の発現レベルを指し示す発現データを使用してトレーニングされた統計学的モデルとを使用して、対象が、チェックポイント遮断療法に応答する可能性が高いのかどうかを決定する工程を含む方法を実施させる、プロセッサ-実行可能な命令を格納する少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体であって、チェックポイント遮断療法が、PD1阻害剤及び/又はCTLA4阻害剤である、少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体。

【請求項 29】

統計学的モデルが、各々が遺伝子の対の比を表す、第1の従属変数の組を含み、遺伝子が、BRAF、PRKAG1、STX2、AGPAT3、FYN、CMIP、ROBO4、RAB40C、HAUS8、SNAP23、SNX6、ACVR1B、MPRIP、COPS3、NLRX1、ELAC2、MON1B、ARF3、ARPIN、SPRYD3、FLI1、TIRAP、GSE1、POLR3K、PIGO、MFHAS1、NPIPA1、DPH6、ERLIN2、CES2、LHFP、NAIF1、ALCAM、SYNE1、SPINT1、SMTN、SLCA46A1、SAP25、WISP2、TSTD1、NLRX1、NPIPA1、HIST1H2AC、FUT8、FABP4、ERBB2、TUBA1A、XAGE1E、SERPINF1、RAI14、SIRPA、MT1X、NEK3、TGFB3、USP13、HLA-DRB4、IGF2、及びMICAL1から選択される、請求項28に記載の少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体。

【請求項 30】

第1の従属変数の組が、BRAF:RAI14、ACVR1B:MPRIP、ACVR1B:COPS3、PRKAG1:STX2、NLRX1:ELAC2、MON1B:STX2、ARF3:MPRIP、ARPIN:MPRIP、SPRYD3:FLI1、TIRAP:MPRIP、GSE1:RAI14、POLR3K:HAUS8、RAB40C:HAUS8、PIGO:MPRIP、MFHAS1:USP13、GSE1:NPIPA1、DPH6:STX2、ERLIN2:RAI14、CES2:LHFP、及びNAIF1:HAUS8から選択される少なくとも2つの比を含む、請求項29に記載の少なくとも1つの非一過性コンピュータ読取り可能な記憶媒体。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2018/037018

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G06F19/10 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G06F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/013436 A1 (ALMAC DIAGNOSTICS LTD [GB]) 26 January 2017 (2017-01-26) page 2, line 31 - page 4, line 19 page 69, line 6 - page 84, line 18 -----	1-70
X	PORNPIMOL CHAROENTONG ET AL: "Pan-cancer Immunogenomic Analyses Reveal Genotype-Immunophenotype Relationships and Predictors of Response to Checkpoint Blockade", CELL REPORTS, vol. 18, no. 1, 1 January 2017 (2017-01-01), pages 248-262, XP055506803, ISSN: 2211-1247, DOI: 10.1016/j.celrep.2016.12.019 the whole document ----- ----- -/--	1-70
<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
14 September 2018		21/09/2018
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
		Díaz de Lezana, C

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/037018

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2016/123964 A1 (TUMEH PAUL C [US] ET AL) 5 May 2016 (2016-05-05) -----	1-70
A	DREW M. PARDOLL: "The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy", NATURE REVIEWS. CANCER, vol. 12, no. 4, 1 April 2012 (2012-04-01), pages 252-264, XP055415943, GB ISSN: 1474-175X, DOI: 10.1038/nrc3239 the whole document -----	1-70
A	HUGO WILLY ET AL: "Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma", CELL, CELL PRESS, AMSTERDAM, NL, vol. 165, no. 1, 17 March 2016 (2016-03-17), pages 35-44, XP029473850, ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/J.CELL.2016.02.065 the whole document -----	1-70

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/037018

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017013436 A1	26-01-2017	AU 2016295347 A1	22-02-2018
		CA 2993142 A1	26-01-2017
		CN 108138236 A	08-06-2018
		EP 3325653 A1	30-05-2018
		JP 2018524990 A	06-09-2018
		WO 2017013436 A1	26-01-2017

US 2016123964 A1	05-05-2016	CN 107109459 A	29-08-2017
		EP 3215852 A1	13-09-2017
		US 2016123964 A1	05-05-2016
		WO 2016073760 A1	12-05-2016

フロントページの続き

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

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 フェリクス・フレンケル

ロシア・121614・モスクワ・クリラツキー・ヒルズ・30-5-890

(72)発明者 ニキータ・コトロフ

ロシア・モスクワ・セカンド・ボタニチェスキー・プロイエズド・4-29

(72)発明者 アレクサンダー・バガエフ

ロシア・142750・モスクワ・レトチカ・グリツェフカ・ストリート・10

(72)発明者 マキシム・アルトモフ

アメリカ合衆国・ミズーリ・63122・カークウッド・ノース・テイラー・アヴェニュー・1011

(72)発明者 ラフシャン・アタウラカノフ

ロシア・123104・モスクワ・マラヤ・ブロンナヤ・ストリート・ビルディング・20・コルプス・2・アパートメント・28

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA05 QA18 QA19 QQ08 QQ42 QQ52 QR08 QR32 QR35
QR62 QS25 QS32 QS34 QX02