

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 6 部門第 1 区分

【発行日】令和 3 年 8 月 12 日 (2021.8.12)

【公表番号】特表 2020-524809 (P2020-524809A)

【公表日】令和 2 年 8 月 20 日 (2020.8.20)

【年通号数】公開・登録公報 2020-033

【出願番号】特願 2020-520720 (P2020-520720)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/574 A

G 0 1 N 33/53 Z N A N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 15/08

A 6 1 P 37/04

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/04

C 0 7 K 14/47

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 6 月 23 日 (2021.6.23)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 3 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 3 2】

参考文献

## 【化1】

Bei, R., Masuelli, L., Palumbo, C., Modesti, M., and Modesti, A. (2009). A common repertoire of autoantibodies is shared by cancer and autoimmune disease patients: Inflammation in their induction and impact on tumor growth. *Cancer Lett.* 281, 8-23.

Brahmer, J.R., Tykodi, S.S., Chow, L.Q.M., Hwu, W.-J., Topalian, S.L., Hwu, P., Drake, C.G., Camacho, L.H., Kauh, J., Odunsi, K., et al. (2012). Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer. *N. Engl. J. Med.* 366, 2455-2465.

Buchbinder, E.I., and Desai, A. (2016). CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am. J. Clin. Oncol.* 39, 98-106.

Budde, P., Zucht, H.-D., Vordenbäumen, S., Goehler, H., Fischer-Betz, R., Gamer, M., Marquart, K., Rengers, P., Richter, J., Lueking, A., et al. (2016). Multiparametric detection of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 25, 812-822.

Chiaruttini, G., Mele, S., Opzoomer, J., Crescioli, S., Ilieva, K.M., Lacy, K.E., and Karagiannis, S.N. (2017). B cells and the humoral response in melanoma: The overlooked players of the tumor microenvironment. *OncoImmunology* 6, e1294296.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., and Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136, E359-386.

Gulley, J.L., Madan, R.A., Tsang, K.Y., Jochems, C., Marté, J.L., Farsaci, B., Tucker, J.A., Hodge, J.W., Liewehr, D.J., Steinberg, S.M., et al. (2014). Immune Impact Induced by PROSTVAC (PSA-

TRICOM), a Therapeutic Vaccine for Prostate Cancer. *Cancer Immunol. Res.* 2, 133-141.

Halabi, S., Lin, C.-Y., Kelly, W.K., Fizazi, K.S., Moul, J.W., Kaplan, E.B., Morris, M.J., and Small, E.J. (2014). Updated Prognostic Model for Predicting Overall Survival in First-Line Chemotherapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* 32, 671-677.

Kantoff, P.W., Gulley, J.L., and Pico-Navarro, C. (2017). Revised Overall Survival Analysis of a Phase II, Randomized, Double-Blind, Controlled Study of PROSTVAC in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* 35, 124-125.

Madan, R.A., Mohebtash, M., Arlen, P.M., Vergati, M., Rauckhorst, M., Steinberg, S.M., Tsang, K.Y., Poole, D.J., Parnes, H.L., Wright, J.J., et al. (2012). Ipilimumab and a poxviral vaccine targeting prostate-specific antigen in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 13, 501-508.

Manson, G., Norwood, J., Marabelle, A., Kohrt, H., and Houot, R. (2016). Biomarkers associated with checkpoint inhibitors. *Ann. Oncol.* 27, 1199-1206.

Palermo, G., Piraino, P., and Zucht, H.-D. (2009). Performance of PLS regression coefficients in selecting variables for each response of a multivariate PLS for omics-type data. *Adv. Appl. Bioinforma. Chem. AABC* 2, 57-70.

Robin, X., Turck, N., Hainard, A., Tiberti, N., Lisacek, F., Sanchez, J.-C., and Müller, M. (2011). pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 12, 77.

Spain, L., Diem, S., and Larkin, J. (2016). Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat. Rev.* 44, 51-60.

Topalian, S.L., Taube, J.M., Anders, R.A., and Pardoll, D.M. (2016). Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* 16, 275-287.

Tusher, V.G., Tibshirani, R., and Chu, G. (2001). Significance analysis of microarrays applied to the ionizing radiation response. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 5116-5121.

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

前立腺がんの腫瘍関連抗原(TAA)を同定する方法であって、a)前立腺がんを有する患者の群及び健康な患者の群を選択すること、b)該群内の患者由来の試料中の抗原に対する自己抗体のレベルをアッセイすること、c)該群内の該患者又は該前立腺がんを有する患者の群由来の該自己抗体のレベルと該健康な患者の群における該自己抗体のレベルを比較すること、d)該抗原に対する該自己抗体のレベルが該前立腺がんを有する患者の群と該健康な患者の群の間で統計学的に異なる場合、該抗原が前立腺がんのTAAであると決定することを含む、前記方法。

(態様2)

前記抗原が、表1に列挙されている遺伝子によってコードされる抗原である、態様1記載の方法。

(態様3)

前記TAAが、表2に列挙されている遺伝子によってコードされる、態様1又は2に記載の方法。

(態様4)

前記アッセイすることが、b1)前記患者由来の血清の一部を、固体支持体上に固定化された抗原の試料と接触させることを含む、態様1から3までのいずれか一項記載の方法。

(態様5)

前記固体支持体がビーズである、態様4記載の方法。

(態様6)

前記ビーズがマイクロスフェアである、態様5記載の方法。

(態様7)

腫瘍関連抗原(TAA)を前立腺がんワクチン接種応答のマーカーとして同定する方法であって、a)前立腺がん抗原に対する免疫応答を誘導するために有効なワクチンを用いたワクチン接種を受けた前立腺がんを有する患者の群、及び該ワクチンを用いたワクチン接種を受けていない前立腺がんを有する患者の群を選択すること、b)該ワクチン接種を受けた前立腺がんを有する患者のそれぞれ由来の試料中の該抗原に対する自己抗体のレベルをアッセイすること、c)該ワクチン接種を受けた前立腺がんを有する患者のそれぞれにおける該抗原に対する該自己抗体のレベルと該ワクチン接種を受けていない前立腺がんを有する患者のそれぞれにおける該自己抗体のレベルを比較すること、並びにd)該抗原に対する該自己抗体のレベルが該ワクチン接種を受けた前立腺がんを有する患者の群と該ワクチン接種を受けていない前立腺がんを有する患者の群の間で統計学的に異なる場合、該抗原が前立腺がんワクチン接種応答のTAAマーカーであると決定することを含む、前記方法。

(態様 8)

前記抗原が、表3に列挙されている遺伝子によってコードされる、態様7記載の方法。

(態様 9)

前記前立腺がんのTAAマーカーが、表3に列挙されている遺伝子によってコードされる、態様7又は8に記載の方法。

(態様 10)

前記アッセイすることが、b1)前記患者由来の血清の一部を、固体支持体上に固定化された抗原の試料と接触させることを含む、態様7から9までのいずれか一項記載の方法。

(態様 11)

前記固体支持体がビーズである、態様10記載の方法。

(態様 12)

前記ビーズがマイクロスフェアである、態様11記載の方法。

(態様 13)

前立腺がん患者を、PROSTVAC療法又は前立腺抗原を用いたワクチン接種のために同定し、治療する方法であって、a)r\_in\_PROSTVAC Progression-free survivalに関して正の値を有する表4に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルを決定すること、b)前立腺がん患者由来の試料中の1つ以上の抗原のレベルをアッセイすること、c)該1つ以上の抗原のレベルを、PROSTVAC療法を受けていない前立腺がんを有する患者の群についての該1つ以上の抗原の平均レベルと比較すること、並びにd)該患者における該1つ以上の抗原のレベルが該前立腺がんを有する患者の群における該1つ以上の抗原の平均レベルよりも高い場合、該PROSTVAC療法、イビリムマブ、及び/又は前立腺抗原を用いた該ワクチン接種を施行することを含む、前記方法。

(態様 14)

前記1つ以上の抗原の数が、2を超える、態様13記載の方法。

(態様 15)

前記患者が、前記前立腺がんを有する患者の群におけるレベルと比較して、r\_in\_PROSTVAC Progression-free survivalに関して負の値を有する表4に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルの低下をさらに有する、態様13又は14に記載の方法。

(態様 16)

前記アッセイすることが、b1)前記患者由来の血清の一部を、固体支持体上に固定化された抗原の試料と接触させることを含む、態様13から15までのいずれか一項記載の方法。

(態様 17)

前記固体支持体がビーズである、態様16記載の方法。

(態様 18)

前記ビーズがマイクロスフェアである、態様17記載の方法。

(態様 19)

前立腺がん患者を、PROSTVAC療法又は前立腺抗原を用いたワクチン接種のために同定し、治療する方法であって、a)r\_in\_PROSTVAC Progression-free survivalに関して負の値を有する表4に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルを決定すること、b)前立腺がん患者由来の試料中の1つ以上の抗原のレベルをアッセイすること、c)該1つ以上の抗原のレベルを、前立腺がんを有する患者の群についての該1つ以上の抗原の平均レベルと比較すること、及びd)該患者における該1つ以上の抗原のレベルが該前立腺がんを有する患者の群における該1つ以上の抗原の平均レベルよりも低い場合、該PROSTVAC療法、イビリムマブ、及び/又は前立腺抗原を用いた該ワクチン接種を施行することを含む、前記方法。

(態様 20)

前記1つ以上の抗原の数が、2を超える、態様19記載の方法。

(態様 21)

前記患者が、前記前立腺がんを有する患者の群におけるレベルと比較して、r\_in\_PROST

VAC Progression-free survivalに関して正の値を有する表4に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルの上昇をさらに有する、態様19又は20に記載の方法。

(態様 2 2)

前記アッセイすることが、前記患者由来の血清の一部を、固体支持体上に固定化された抗原の試料と接触させることを含む、態様19から21までのいずれか一項記載の方法。

(態様 2 3)

前記固体支持体がビーズである、態様22記載の方法。

(態様 2 4)

前記ビーズがマイクロスフェアである、態様23記載の方法。

(態様 2 5)

PROSTVACによるワクチン接種又は前立腺抗原によるワクチン接種を用いた治療を以前に受けた前立腺がん患者における療法の効果をモニタリングする方法であって、

a)前立腺がん患者由来の試料をアッセイすることにより、r\_in\_PROSTVAC Progression-free survivalに関して負の値を有する表4に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルを決定すること、

b)該1つ以上の抗原のレベルを、前立腺がんを有する患者の群についての該1つ以上の抗原の平均レベルと比較すること、及び

c)該患者における該1つ以上の抗原のレベルが該前立腺がんを有する患者の群における該1つ以上の抗原の平均レベルよりも低い場合、該PROSTVAC療法が有効であると決定すること

を含む、前記方法。

(態様 2 6)

PROSTVACによるワクチン接種又は前立腺抗原によるワクチン接種を用いた治療を以前に受けた前立腺がん患者における療法の効果をモニタリングする方法であって、

a)前立腺がん患者由来の試料中の1つ以上の抗原のレベルをアッセイすることにより、r\_in\_PROSTVAC Progression-free survivalに関して正の値を有する表4に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルを決定すること、

b)該1つ以上の抗原のレベルを、前立腺がんを有する患者の群についての該1つ以上の抗原の平均レベルと比較すること、及び

c)該患者における該1つ以上の抗原のレベルが該前立腺がんを有する患者の群における該1つ以上の抗原の平均レベルよりも高い場合、該療法が有効であると決定すること

を含む、前記方法。

(態様 2 7)

前記1つ以上の抗原の数が2を超える、態様25又は26に記載の方法。

(態様 2 8)

前記アッセイすることが、b1)前記患者由来の血清の一部を、固体支持体上に固定化された抗原の試料と接触させることを含む、態様25から27までのいずれか一項記載の方法。

(態様 2 9)

前記固体支持体がビーズである、態様28記載の方法。

(態様 3 0)

前記ビーズがマイクロスフェアである、態様29記載の方法。

(態様 3 1)

PROSTVACによるワクチン接種又は前立腺抗原によるワクチン接種を用いた治療を以前に受けた前立腺がん患者を同定し、治療する方法であって、a)前立腺がん患者由来の試料中の1つ以上の抗原のレベルをアッセイすることにより、r\_in\_PROSTVAC Progression-free survivalに関して正の値を有する表4に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルを決定すること、b)該1つ以上の抗原のレベルを、前立腺がんを有する患者の群についての該1つ以上の抗原の平均レベルと比較すること、及びc)該患者における該1つ以上の抗原のレベルが該前立腺がんを有する患者の群における該1つ以上の抗原の

平均レベルよりも高い場合、療法又は前立腺抗原を用いたワクチン接種を施行することであって、該療法が、イピリムマブ投与、前立腺抗原によるワクチン接種、及びPROSTVAC療法のうちの1つ以上を含む、該施行することを含む、前記方法。

(態様32)

前記1つ以上の抗原の数が、2を超える、態様31記載の方法。

(態様33)

前記患者が、前記前立腺がんを有する患者の群におけるレベルと比較して、 $r_{in\_PROSTVAC}$  Progression-free survivalに関して負の値を有する表4に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルの低下をさらに有する、態様31又は32に記載の方法。

(態様34)

前記アッセイすることが、b1)前記患者由来の血清の一部を、固体支持体上に固定化された抗原の試料と接触させることを含む、態様31から33までのいずれか一項記載の方法。

(態様35)

前記固体支持体がビーズである、態様34記載の方法。

(態様36)

前記ビーズがマイクロスフェアである、態様35記載の方法。

(態様37)

PROSTVACによるワクチン接種又は前立腺抗原によるワクチン接種を用いた治療を以前に受けた前立腺がん患者を同定し、治療する方法であって、a)前立腺がん患者由来の試料中の1つ以上の抗原のレベルをアッセイすることにより、 $r_{in\_PROSTVAC}$  Progression-free survivalに関して負の値を有する表4に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルを決定すること、b)該1つ以上の抗原のレベルを、前立腺がんを有する患者の群についての該1つ以上の抗原の平均レベルと比較すること、及びc)該患者における該1つ以上の抗原のレベルが該前立腺がんを有する患者の群における該1つ以上の抗原の平均レベルよりも低い場合、療法を施行することであって、該療法が、イピリムマブ投与、前立腺抗原によるワクチン接種、及びPROSTVAC療法のうちの1つ以上を含む、該施行することを含む、前記方法。

(態様38)

前記1つ以上の抗原の数が、2を超える、態様37記載の方法。

(態様39)

前記患者が、前記前立腺がんを有する患者の群におけるレベルと比較して、 $r_{in\_PROSTVAC}$  Progression-free survivalに関して正の値を有する表4に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルの上昇をさらに有する、態様37又は態様38に記載の方法。

(態様40)

前記アッセイすることが、b1)前記患者由来の血清の一部を、固体支持体上に固定化された抗原の試料と接触させることを含む、態様37から39までのいずれか一項記載の方法。

(態様41)

前記固体支持体がビーズである、態様40記載の方法。

(態様42)

前記ビーズがマイクロスフェアである、態様41記載の方法。

(態様43)

PROSTVAC療法又は前立腺抗原を用いたワクチン接種を用いた治療を以前に受けた前立腺がん患者におけるPROSTVAC療法の効果をモニタリングする方法であって、a)前立腺がん患者由来の試料中の1つ以上の抗原のレベルをアッセイすることにより、 $r_{in\_PROSTVAC}$  Progression-free survivalに関して負の値を有する表4に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルを決定すること、b)該1つ以上の抗原のレベルを、前立腺がんを有する患者の群についての該1つ以上の抗原の平均レベルと比較すること、及びc)該患者における該1つ以上の抗原のレベルが該前立腺がんを有する患者の群における該1

つ以上の抗原の平均レベルよりも低い場合、該PROSTVAC療法が有効であると決定することを含む、前記方法。

(態様44)

PROSTVAC療法又は前立腺抗原を用いたワクチン接種を用いた治療を以前に受けた前立腺がん患者におけるPROSTVAC療法の効果をモニタリングする方法であって、a)前立腺がん患者由来の試料中の1つ以上の抗原のレベルをアッセイすることにより、`r_in_PROSTVAC Progression-free survival`に関して正の値を有する表4に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルを決定すること、b)該1つ以上の抗原のレベルを、前立腺がんを有する患者の群についての該1つ以上の抗原の平均レベルと比較すること、及びc)該患者における該1つ以上の抗原のレベルが該前立腺がんを有する患者の群における該1つ以上の抗原の平均レベルよりも高い場合、該PROSTVAC療法が有効であると決定することを含む、前記方法。

(態様45)

前記1つ以上の抗原の数が、2を超える、態様43又は44に記載の方法。

(態様46)

前記アッセイすることが、b1)前記患者由来の血清の一部を、固体支持体上に固定化された抗原の試料と接触させることを含む、態様43から45までのいずれか一項記載の方法。

(態様47)

前記固体支持体がビーズである、態様46記載の方法。

(態様48)

前記ビーズがマイクロスフェアである、態様47記載の方法。

(態様49)

PROSTVACを用いた治療を受けた患者の全生存を評価する方法であって、a)前立腺がん患者由来の試料中の1つ以上の抗原のレベルをアッセイすることにより、`r_in_PROSTVAC Overall Survival`に関して正の値を有する表5に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルを決定すること、及びb)該1つ以上の抗原のレベルを、前立腺がんを有する患者の群についての該1つ以上の抗原の平均レベルと比較することを含む、前記方法。

(態様50)

PROSTVACとイピリムマブの併用療法を用いた治療を以前に受けた前立腺がん患者におけるPROSTVACとイピリムマブの併用療法の効果をモニタリングする方法であって、a)前立腺がん患者由来の試料中の1つ以上の抗原のレベルをアッセイすることにより、`r-value Study.Day`について正の値を有する表6に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルを決定すること、b)該1つ以上の抗原のレベルを、前立腺がんを有する患者の群についての該1つ以上の抗原の平均レベルと比較すること、及びc)該患者における該1つ以上の抗原のレベルが該前立腺がんを有する患者の群における該1つ以上の抗原の平均レベルよりも高い場合、該PROSTVACとイピリムマブの併用療法が有効であると決定することを含む、前記方法。

(態様51)

PROSTVACとイピリムマブの併用療法を用いた治療を以前に受けた前立腺がん患者におけるPROSTVACとイピリムマブの併用療法の効果をモニタリングする方法であって、a)前立腺がん患者由来の試料中の1つ以上の抗原のレベルをアッセイすることにより、`r_in_prostvac_ipi_Best.Response`に関して正の値を有する表7に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルを決定すること、b)該1つ以上の抗原のレベルを、前立腺がんを有する患者の群についての該1つ以上の抗原の平均レベルと比較すること、及びc)該患者における該1つ以上の抗原のレベルが該前立腺がんを有する患者の群における該1つ以上の抗原の平均レベルよりも高い場合、該PROSTVACとイピリムマブの併用療法が有効であると決定することを含む、前記方法。

(態様52)

PROSTVAC及びイピリムマブを用いた治療を受けた患者の全生存を評価する方法であって



、a)前立腺がん患者由来の試料中の1つ以上の抗原のレベルをアッセイすることにより、r\_in\_prostvac\_ipi\_Overall.Survivalに関して正の値を有する表8に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルを決定すること、及びb)該1つ以上の抗原のレベルを、前立腺がんを有する患者の群についての該1つ以上の抗原の平均レベルと比較することを含む、前記方法。

(態様53)

PROSTVACとイピリムマブの併用療法を用いた治療を以前に受けた前立腺がん患者においてPROSTVACとイピリムマブの併用療法により生じる免疫関連有害事象をモニタリングする方法であって、a)前立腺がん患者由来の試料中の1つ以上の抗原のレベルをアッセイすることにより、ピアソンのrに関して正の値を有する表9に列挙されている遺伝子によってコードされる1つ以上の抗原のレベルを決定すること、b)該1つ以上の抗原のレベルを、前立腺がんを有する患者の群についての該1つ以上の抗原の平均レベルと比較すること、及びc)該患者における該1つ以上の抗原のレベルが該前立腺がんを有する患者の群における該1つ以上の抗原の平均レベルよりも高い場合、PROSTVACとイピリムマブの併用療法により生じる免疫関連有害事象のリスクがあると決定することを含む、前記方法。