



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I875736 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：109106343

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 02 月 26 日

(51)Int. Cl. : **C07K7/06 (2006.01)** **C07K7/08 (2006.01)**
A61K38/08 (2019.01) **A61K38/10 (2006.01)**
C12Q1/686 (2018.01) **G01N33/50 (2006.01)**
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/02/28 日本 2019-036458

(71)申請人：日商住友製藥股份有限公司 (日本) SUMITOMO PHARMA CO., LTD. (JP)

日本

日商癌免疫研究所股份有限公司 (日本) INTERNATIONAL INSTITUTE OF CANCER IMMUNOLOGY, INC. (JP)

日本

(72)發明人：山川繪里奈 YAMAKAWA, ERINA (JP) ; 後藤正志 GOTO, MASASHI (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201505650A

期刊 Julia H. Carter et al. Abstract 2793: Evidence for WT1 as a potential target for immunotherapy of lethal ovarian cancer. Cancer Res. 77(13_Supplement). 2017/07/01 2793.

期刊 Julia H Carter et al. Transcription factors WT1 and p53 combined: a prognostic biomarker in ovarian cancer. Br J Cancer. 119(4). Epub 2018 Jul 30. 462-470

審查人員：張茜毓

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：16 共 157 頁

(54)名稱

選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之方法

(57)摘要

本發明揭示一種選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之方法，其包含：使用自對象採取之試樣，確定有無腫瘤蛋白 p53(TP53)基因及/或 BCL6 補助抑制體(BCOR)基因中之變異的步驟，以及於 TP53 野生型及/或 BCOR 野生型之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。



I875736

【發明摘要】

【中文發明名稱】

選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之方法

【中文】

本發明揭示一種選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之方法，其包含：使用自對象採取之試樣，確定有無腫瘤蛋白p53(TP53)基因及/或BCL6補助抑制體(BCOR)基因中之變異的步驟，以及於TP53野生型及/或BCOR野生型之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之方法

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之方法。

【先前技術】

【0002】 於排除活體中之腫瘤細胞或病毒感染細胞等方面，細胞性免疫、尤其是細胞毒殺性T細胞(稱為CTL)起到重要之作用。CTL係識別腫瘤細胞上之抗原肽(腫瘤抗原肽)與MHC(Major Histocompatibility Complex，主要組織相容複合體) I類抗原之複合體的前體T細胞分化增生而生成者，攻擊腫瘤細胞。

【0003】 MHC於人類中被稱為人類白血球型抗原(HLA)，已知有HLA-A、B及Cw等。腫瘤抗原肽係藉由如下方式而生成：於細胞內合成在腫瘤中高表現之蛋白質即腫瘤抗原蛋白質之後，由於蛋白酶而於細胞內分解。所生成之腫瘤抗原肽於內質網內與MHC I類抗原結合而形成複合體，被轉運至細胞表面而進行抗原呈現。腫瘤反應性之CTL識別該抗原呈現之腫瘤抗原肽(殺手肽)，經由細胞毒殺作用或產生淋巴介質而表示出抗腫瘤效果。

【0004】 藉由利用腫瘤抗原蛋白質或源自腫瘤抗原之殺手肽作為所謂癌症免疫治療劑(癌症疫苗)之主成分，而研究開發增強癌症患者之體內之癌特異性CTL之治療法。例如，不斷開發以WT1(Wilm's tumor 1，威爾姆斯瘤1)為靶之癌症免疫療法。WT1係被鑑定為兒童腎癌、即腎母細胞

腫瘤之責任基因之基因，係具有鋅指結構之轉錄因子(參照非專利文獻1)。起初，WT1基因被認為是癌症抑制基因，但根據其後之研究，表明造血器官腫瘤或實體癌中反而作為癌症基因而起作用。又，報告有WT1基因於很多惡性腫瘤中高表現(參照非專利文獻2)。WT1被認為是白血病及實體癌中之新的腫瘤抗原蛋白質(參照非專利文獻3)。因此，正在開發利用WT1蛋白或源自WT1蛋白之肽的癌症疫苗療法或樹狀細胞療法，識別源自WT1蛋白之肽與HLA複合體之類TCR抗體、或利用類TCR抗體之嵌合體抗原受體(CAR)基因修飾T細胞療法等。

【0005】 關於該WT1蛋白質，例如報告有WT1₁₂₆₋₁₃₄肽、WT1₂₃₅₋₂₄₃肽、WT1₁₀₋₁₈肽、WT1₁₈₇₋₁₉₅肽、WT1₃₀₂₋₃₁₀肽、及WT1₃₇₋₄₅肽等與MHC I類結合而呈現之殺手肽(參照專利文獻1、專利文獻2、非專利文獻4及5)。

【0006】 又，作為於癌症免疫療法中起到重要作用之細胞，除CTL外，可列舉輔助T(Th1)細胞。一般而言，抗原蛋白質被細胞內溶素體分解，包含13~17殘基程度之胺基酸的片段肽之一部分作為抗原肽(輔助肽)而與MHC II類分子結合。其後，抗原肽與MHC II類分子之複合體由TCR・CD3複合體呈現而活化之Th1細胞促進CTL之誘導及活化。作為人類之MHC II類分子，已知HLA-DR、DQ及DP等，迄今為止鑑定了源自WT1蛋白之複數個輔助肽(參照非專利文獻6及7)。

【0007】 為了充分發揮癌症免疫療法之效果，重要的是預先預測對象之應答，選擇可期待該效果之對象。然而，雖然一方面不斷利用與上述MHC I類結合而呈現之殺手肽及/或與MHC II類分子接合之輔助肽，開發以WT1為靶之癌症免疫療法，但另一方面，迄今為止尚未報告關於預先選擇如下對象之方法，該對象可期待藉由利用源自WT1抗原蛋白質之抗原肽

的WT1肽疫苗之治療或預防之效果。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0008】 [專利文獻1]國際公開第00/06602號

[專利文獻2]國際公開第00/18795號

[非專利文獻]

【0009】 [非專利文獻1]Am J Hum Genet. 1993; 52: 192-203

[非專利文獻2]Blood. 1997; 89: 1405-1412

[非專利文獻3]Immunogenetics. 2000; 51: 99-107

[非專利文獻4]Clin Cancer Res. 2005; 11: 8799-807

[非專利文獻5]Blood. 2008 Oct 1; 112(7): 2956-64

[非專利文獻6]J Immunother. 2007; 30: 282-93

[非專利文獻7]Cancer Immunol Immunother. 2010; 59: 1467-79

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0010】 因此，本發明之目的在於提供一種選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果的對象之方法。此處，醫藥組合物包含WT1殺手肽及/或WT1輔助肽。

[解決問題之技術手段]

【0011】 本發明者等人為解決上述課題進行努力研究，結果發現可基於有無腫瘤蛋白p53(TP53，Tumor Protein p53)基因及/或BCL6補助抑制體(BCOR，BCL6 co-repressor)基因中之變異、以及WT1基因之mRNA表現量等，選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象的方

法，從而完成本發明。

【0012】 即，例如，本發明包含以下之發明。

〔1〕

一種選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果的對象之方法，其包含：

使用自上述對象採取之試樣，確定有無TP53基因及/或BCOR基因中之變異的步驟，以及

於TP53野生型及/或BCOR野生型之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟，

上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、CMTWNQMNL(序列編號：3)、CYTWNQMNL(序列編號：4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：13)、WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)、CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)及WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

〔2〕

如〔1〕之方法，其中上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、

ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)及VLDFAPPGA(序列編號：9)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

〔3〕

如〔1〕或〔2〕之方法，其中上述醫藥組合物包含：含有選自由CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

〔4〕

如〔1〕至〔3〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)及VLDFAPPGA(序列編號：9)所組成之群中之胺基酸序列之肽，以及含有選自由

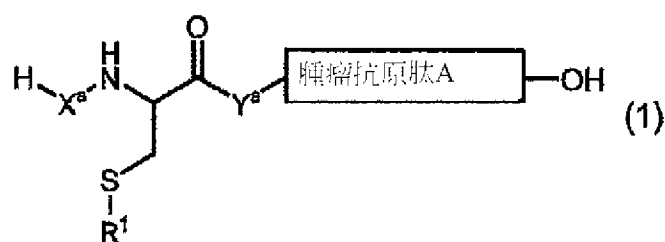
CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

〔5〕

如〔1〕至〔4〕中任一項之方法，其中

上述醫藥組合物包含式(I)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：

[化1]



〔式中， X^a 及 Y^a 表示單鍵，腫瘤抗原肽A表示包含選自以下之胺基

酸序列：

RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)及VLDFAPPGA(序列編號：9)中之任一胺基酸序列之肽，腫瘤抗原肽A之N末端胺基酸之胺基與式(1)中之Y^a鍵結，腫瘤抗原肽A之C末端胺基酸之羰基與式(1)中之羥基鍵結，

R¹表示氫原子或腫瘤抗原肽B，

腫瘤抗原肽B之序列與腫瘤抗原肽A不同，且表示包含選自以下之胺基酸序列：

CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)中之任一胺基酸序列之肽，腫瘤抗原肽B之半胱胺酸殘基之硫醚基與式(1)中之硫醚基鍵結]。

[6]

如〔1〕至〔5〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有RMFPNAPYL(序列編號：2)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[7]

如〔1〕至〔5〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有YMFPNAPYL(序列編號：2)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[8]

如〔1〕至〔5〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有C-CMTWNQMNL(C-C間表示二硫鍵之序列編號：21)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[9]

如〔1〕至〔5〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有C-CYTNWQMNLC(C-C間表示二硫鍵之序列編號：10)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

〔10〕

如〔1〕至〔9〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

〔11〕

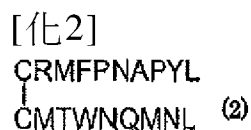
如〔1〕至〔9〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

〔12〕

如〔1〕至〔9〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

〔13〕

如〔5〕之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(2)所表示化合物或其藥學上容許之鹽：

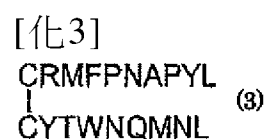


(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)。

〔14〕

如〔5〕之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(3)所表示之化合物

或其藥學上容許之鹽：



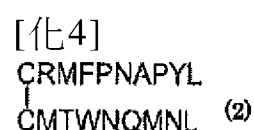
(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)。

[15]

如〔 1 〕至〔 14 〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物進而包含：
 含有選自由 CNKRYFKLSHLQMHSRK(序 列 編 號 ： 11) 、
 CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序 列 編 號 ： 12) 、
 CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序 列 編 號 ： 13) 、
 WAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 ： 14) 、
 CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 ： 15) 及
 WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列
 之肽或其藥學上容許之鹽。

[16]

如〔 5 〕之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(2)所表示之化合物
 或其藥學上容許之鹽：



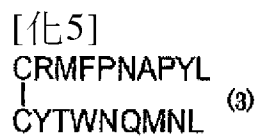
(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)，

上述醫藥組合物進而包含 WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：
 14)或其藥學上容許之鹽。

[17]

如〔 5 〕之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(3)所表示之化合物

或其藥學上容許之鹽：



(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)，

上述醫藥組合物進而包含WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)或其藥學上容許之鹽。

[18]

如〔1〕至〔17〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含藥學上容許之載體。

[19]

如〔1〕至〔18〕中任一項之方法，其中於TP53野生型之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標。

[20]

如〔1〕至〔19〕中任一項之方法，其中於TP53野生型及BCOR野生型之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標。

[21]

如〔1〕至〔20〕中任一項之方法，其進而包含：使用自上述對象採取之試樣，確定WT1基因之mRNA表現量之步驟，及於上述WT1基因之mRNA表現量未達基準值或基準值以下之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

[22]

如〔1〕至〔21〕中任一項之方法，其進而包含：使用自投予如

〔1〕至〔18〕中任一項之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽的上述對象採取之試樣，檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟，及

與自投予前之上述對象採取之試樣比較，於上述WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

〔23〕

如〔22〕之方法，其中檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟係藉由如下方式而實施：使WT1肽與HLA分子之複合體與上述試樣反應，調查識別上述試樣所含之上述複合體的WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之存在或細胞數。

〔24〕

如〔23〕之方法，其中上述WT1肽與HLA分子之複合體為四聚物之形態。

〔25〕

如〔23〕或〔24〕之方法，其中上述HLA分子為與上述對象之HLA相容者。

〔26〕

如〔22〕至〔25〕中任一項之方法，其中檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟包含利用流式細胞儀法進行分析。

〔27〕

如〔1〕至〔26〕中任一項之方法，其進而包含：於投予如〔1〕至〔18〕中任一項之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽複數次的對象中，於檢測到延遲型過敏反應之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥

組合物之效果之對象之指標的步驟。

〔28〕

如〔27〕之方法，其進而包含：於將對象中之投予如〔1〕至〔18〕中任一項之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽的部位中之反應，與上述對象中之未投予上述醫藥組合物或者上述肽或其藥學上容許之鹽之部位中之反應比較，於投予之部位中之反應與未投予之部位中之反應的差為基準值以上之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標。

〔29〕

如〔1〕至〔28〕中任一項之方法，其進而包含：於上述對象之基於修訂IPSS(IPSS-R)之核型為非常差以外之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

〔30〕

如〔1〕至〔29〕中任一項之方法，其進而包含：於將自對象中之投予如〔1〕至〔18〕中任一項之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽的對象採取之試樣中之骨髓胚細胞之比率，除以自投予上述醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽前之對象採取的試樣中之骨髓胚細胞之比率之值為未達基準值或基準值以下之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

〔31〕

如〔1〕至〔30〕中任一項之方法，其中上述試樣係選自由體液、黏膜、細胞、組織及細胞或組織之培養物以及該等之組合所組成之群中。

〔32〕

如〔1〕至〔31〕中任一項之方法，其中上述癌係選自由白血病、骨髓化生不良症候群、多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、胚細胞癌、肝癌、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌及腦腫瘤所組成之群中。

〔33〕

一種癌之治療方法，其包含：藉由如〔1〕至〔32〕中任一項之方法，選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象的步驟，及對選擇之對象投予如〔1〕至〔18〕中任一項之醫藥組合物之步驟。

〔34〕

一種醫藥組合物，其係用於癌之治療方法中者，且

包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、CMTWNQMNL(序列編號：3)、CYTWNQMNL(序列編號：4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：13)、WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)、CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)及WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽，

上述治療方法包含：藉由如〔1〕至〔33〕中任一項之方法，選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象的步驟，及

對選擇之對象投予上述醫藥組合物之步驟。

[35]

一種選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之方法，其包含：

使用自上述對象採取之試樣，確定WT1基因之mRNA表現量之步驟，及

於上述WT1基因之mRNA表現量為未達基準值或基準值以下之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟，

上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、CMTWNQMNL(序列編號：3)、CYTWNQMNL(序列編號：4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：13)、WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)、CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)及WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[36]

如[35]之方法，其中上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、

RVPGVAPTL(序列編號：7)及VLDFAPPGA(序列編號：9)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[37]

如 [35] 或 [36] 之方法，其中上述醫藥組合物包含：含有選自由CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[38]

如 [35] 至 [38] 中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFNPAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)及VLDFAPPGA(序列編號：9)所組成之群中之胺基酸序列之肽，以及

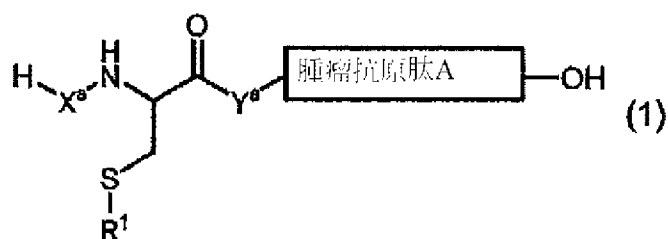
含有選自由CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)

所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[39]

如 [35] 至 [38] 中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含式(I)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：

[化6]



[式中， X^a 及 Y^a 表示單鍵，腫瘤抗原肽A表示含有以下之胺基酸序

列之肽：

選自RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)及VLDFAPPGA(序列編號：9)中之任一胺基酸序列，腫瘤抗原肽A之N末端胺基酸之胺基與式(1)中之Y^a鍵結，腫瘤抗原肽A之C末端胺基酸之羰基與式(1)中之羥基鍵結，

R¹表示氫原子或腫瘤抗原肽B，

腫瘤抗原肽B之序列與腫瘤抗原肽A不同，且表示含有以下之胺基酸序列之肽：

選自CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)中之任一胺基酸序列，腫瘤抗原肽B之半胱胺酸殘基之硫醚基與式(1)中之硫醚基鍵結〕。

〔 40 〕

如〔 35 〕至〔 39 〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有RMFPNAPYL(序列編號：2)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

〔 41 〕

如〔 35 〕至〔 39 〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有YMFPNAPYL(序列編號：2)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

〔 42 〕

如〔 35 〕至〔 39 〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有C-CMTWNQMNL(C-C間表示雙硫之序列編號：21)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[43]

如 [35] 至 [39] 中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有 C-CYTNQMNL(C-C間表示二硫鍵之序列編號：10)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[44]

如 [35] 至 [43] 中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有 CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[45]

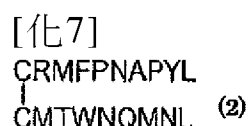
如 [35] 至 [43] 中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有 WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[46]

如 [35] 至 [43] 中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有 WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[47]

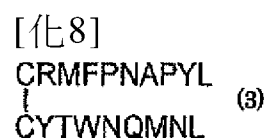
如 [39] 之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(2)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：



(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)。

[48]

如〔39〕之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(3)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：



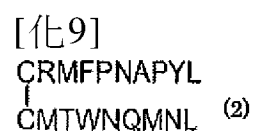
(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)。

〔49〕

如〔35〕至〔48〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物進而包含：含有選自由 CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：13)、WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)、CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)及WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

〔50〕

如〔39〕之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(2)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：

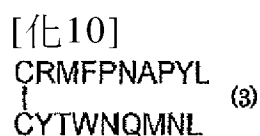


(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)，

上述醫藥組合物進而包含WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)或其藥學上容許之鹽。

〔51〕

如〔39〕之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(3)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：



(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)，

上述醫藥組合物進而包含WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)或其藥學上容許之鹽。

〔52〕

如〔35〕至〔50〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含藥學上容許之載體。

〔53〕

如〔35〕至〔52〕中任一項之方法，其進而包含：使用自上述對象採取之試樣，確定有無TP53基因及/或BCOR基因中之變異的步驟，以及

於TP53野生型及/或BCOR野生型之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟。

〔54〕

如〔53〕之方法，其中於TP53野生型之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標。

〔55〕

如〔53〕或〔54〕之方法，其中於TP53野生型及BCOR野生型之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標。

〔56〕

如〔35〕至〔55〕中任一項之方法，其進而包含：使用自投予如

〔 35 〕至〔 52 〕中任一項之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽的上述對象採取之試樣，檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟，及

與自投予前之上述對象採取之試樣比較，於上述WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

〔 57 〕

如〔 56 〕之方法，其中檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟係藉由如下方式而實施：使WT1肽與HLA分子之複合體與上述試樣反應，調查識別上述試樣所含之上述複合體的WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之存在或細胞數。

〔 58 〕

如〔 57 〕之方法，其中上述WT1肽與HLA分子之複合體係四聚物之形態。

〔 59 〕

如〔 57 〕或〔 58 〕之方法，其中上述HLA分子係與上述對象之HLA相容者。

〔 60 〕

如〔 56 〕至〔 59 〕中任一項之方法，其中檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟包含利用流式細胞儀法進行分析。

〔 61 〕

如〔 35 〕至〔 60 〕中任一項之方法，其中於投予如〔 35 〕至〔 52 〕中任一項之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽複數次的對象中，於檢測到延遲型過敏反應之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之

效果之對象之指標的步驟。

〔 62 〕

如〔 61 〕之方法，其進而包含：於將比較對象中之投予如〔 35 〕至〔 52 〕中任一項之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽的部位中之反應，與上述對象中之未投予上述醫藥組合物或者上述肽或其藥學上容許之鹽之部位中之反應比較，於投予之部位中之反應與未投予之部位中之反應的差為基準值以上之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟。

〔 63 〕

如〔 35 〕至〔 62 〕中任一項之方法，其進而包含：於上述對象之基於修訂IPSS(IPSS-R)之核型為非常差以外之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

〔 64 〕

如〔 35 〕至〔 63 〕中任一項之方法，其進而包含：於將自對象中之投予如〔 35 〕至〔 52 〕中任一項之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽的對象採取之試樣中之骨髓胚細胞之比率，除以自投予上述醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽前之對象採取之試樣中之骨髓胚細胞之比率的值未達基準值或基準值以下之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟。

〔 65 〕

如〔 35 〕至〔 64 〕中任一項之方法，其中上述試樣係選自由體液、黏膜、細胞、組織及細胞或組織之培養物以及該等之組合所組成之群中。

〔 66 〕

如〔35〕至〔65〕中任一項之方法，其中上述癌係選自由白血病、骨髓化生不良症候群、多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、胚細胞癌、肝癌、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌及腦腫瘤所組成之群中。

〔67〕

一種癌之治療方法，其包含：藉由如〔35〕至〔66〕中任一項之方法，選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象的步驟，及對選擇之對象投予如〔35〕至〔52〕中任一項之醫藥組合物之步驟。

〔68〕

一種醫藥組合物，其係用於癌之治療方法者，且

包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、CMTWNQMNL(序列編號：3)、CYTWNQMNL(序列編號：4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：13)、WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)、CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)及WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽，

上述治療方法包含：藉由如〔35〕至〔66〕中任一項之方法，選擇

可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之步驟，及
對選擇之對象投予上述醫藥組合物之步驟。

[69]

一種TP53基因及/或BCOR基因之用途，其作為用以提供是否為可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之指標之標記，

上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、CMTWNQMNL(序列編號：3)、CYTWNQMNL(序列編號：4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：13)、WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)、CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)及WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許的鹽。

[70]

如[69]之用途，其基於有無基因中之變異，提供是否為可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之指標。

[71]

一種WT1基因之用途，其係作為用以基於WT1基因之mRNA表現量，提供是否為可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之指標之標記，且

上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、CMTWNQMNL(序列編號：3)、CYTWNQMNL(序列編號：4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：13)、WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)、CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)及WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[72]

如 [71] 之用途，其中於WT1基因之mRNA表現量為未達基準值或基準值以下之情形時，提供可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之指標。

[73]

一種評價用於治療或預防癌之醫藥組合物之候補物質之效果之方法，其包含：

使用自投予上述醫藥組合物或上述醫藥組合物所含之肽或其藥學上容許之鹽的對象採取之試樣，檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟，及

與自投予前之上述對象採取之試樣比較，於上述WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加之情形時，提供可期待上述候補物質對癌之治療及預防之

效果之指標的步驟，

上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、CMTWNQMNL(序列編號：3)、CYTWNQMNL(序列編號：4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：13)、WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)、CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)及WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[74]

一種評價用於治療或預防癌之醫藥組合物之候補物質之效果之方法，其包含：

於投予上述醫藥組合物或上述醫藥組合物所含之肽或其藥學上容許之鹽複數次的對象中，於檢測到延遲型過敏反應之情形時，提供上述候補物質為可期待對於癌之治療及預防之效果之指標的步驟，

上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、CMTWNQMNL(序列編號：3)、CYTWNQMNL(序列編號：4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：

11) 、 CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序 列 編 號 : 12) 、
CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序 列 編 號 : 13) 、
WAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 14) 、
CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 15) 及
WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號: 16)所組成之群中之胺基酸序列
的肽或其藥學上容許之鹽。

[75]

一種選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之方法，其包含：

於上述對象之基於修訂IPSS(IPSS-R)之核型為非常差以外之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟，

上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、
YMFPNAPYL(序 列 編 號 : 8) 、 ALLPAVPSL(序 列 編 號 : 5) 、
SLGEQQYSV(序 列 編 號 : 6) 、 RVPGVAPTL(序 列 編 號 : 7) 、
VLDFAPPGA(序 列 編 號 : 9) 、 CMTWNQMNL(序 列 編 號 : 3) 、
CYTWNQMNL(序列編號：4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：
11) 、 CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序 列 編 號 : 12) 、
CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序 列 編 號 : 13) 、
WAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 14) 、
CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 15) 及
WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列
之肽或其藥學上容許之鹽。

[76]

如〔75〕之方法，其中上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)及VLDFAPPGA(序列編號：9)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

〔77〕

如〔75〕或〔76〕之方法，其中上述醫藥組合物包含：含有選自由CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

〔78〕

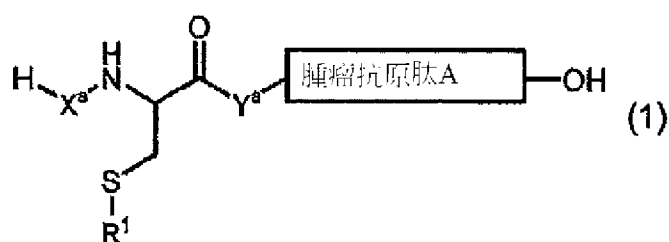
如〔75〕至〔77〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、及VLDFAPPGA(序列編號：9)所組成之群中之胺基酸序列之肽，以及

含有選自由CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

〔79〕

如〔75〕至〔78〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含式(I)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：

[化11]



〔式中， X^a 及 Y^a 表示單鍵，腫瘤抗原肽A表示含有以下之胺基酸序列之肽：

選自RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)及VLDFAPPGA(序列編號：9)中之任一胺基酸序列，腫瘤抗原肽A之N末端胺基酸之胺基與式(1)中之 Y^a 鍵結，腫瘤抗原肽A之C末端胺基酸之羰基與式(1)中之羥基鍵結，

R^1 表示氫原子或腫瘤抗原肽B，

腫瘤抗原肽B之序列與腫瘤抗原肽A不同，且表示含有以下之胺基酸序列之肽：

選自CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)中之任一胺基酸序列，腫瘤抗原肽B之半胱胺酸殘基之硫醚基與式(1)中之硫醚基鍵結〕。

〔80〕

如〔75〕至〔79〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有RMFPNAPYL(序列編號：2)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

〔81〕

如〔75〕至〔79〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有YMFPNAPYL(序列編號：8)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[82]

如〔 75 〕至〔 79 〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有 C-CMTWNQMNL(C-C間表示二硫鍵之序列編號：21)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[83]

如〔 75 〕至〔 79 〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有 C-CYTWNQMNL(C-C間表示二硫鍵之序列編號：10)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[84]

如〔 75 〕至〔 83 〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有 CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[85]

如〔 75 〕至〔 83 〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有 WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

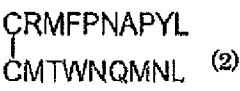
[86]

如〔 75 〕至〔 83 〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有 WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[87]

如5之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(2)所表示之化合物：

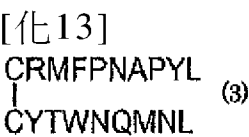
[化12]



(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)，其係如〔79〕之化合物或其藥學上容許之鹽。

〔88〕

如〔79〕之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(3)所表示之化合物：



(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)，其係如項1之化合物或其藥學上容許之鹽。

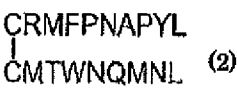
〔89〕

如〔75〕至〔88〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物進而包含：含有選自由 CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：13)、WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)、CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)及WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列的肽或其藥學上容許之鹽。

〔90〕

如〔79〕之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(2)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：

[化14]

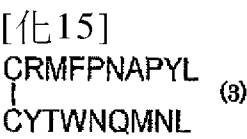


(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)，

上述醫藥組合物進而包含 WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：
14)或其藥學上容許之鹽。

[91]

如 [79] 之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(3)所表示之化合物
或其藥學上容許之鹽：



(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)，

上述醫藥組合物進而包含 WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：
14)或其藥學上容許之鹽。

[92]

如 [75] 至 [91] 中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含藥學
上容許之載體。

[93]

如 [75] 至 [92] 中任一項之方法，其進而包含：使用自上述對象
採取之試樣，確定有無TP53基因及/或BCOR基因中之變異之步驟，以及
於TP53野生型及/或BCOR野生型之情形時，提供上述對象為可期待
上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟。

[94]

如 [93] 之方法，其中於TP53野生型之情形時，提供上述對象為可
期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標。

〔 95 〕

如〔 92 〕或〔 93 〕之方法，其中於**TP53**野生型及**BCOR**野生型之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標。

〔 96 〕

如〔 75 〕至〔 95 〕中任一項之方法，其進而包含：使用自上述對象採取之試樣，確定**WT1**基因之**mRNA**表現量之步驟，及於上述**WT1**基因之**mRNA**表現量未達基準值或基準值以下之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

〔 97 〕

如〔 75 〕至〔 96 〕中任一項之方法，其進而包含：使用自投予如〔 75 〕至〔 92 〕中任一項之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽之上述對象採取之試樣，檢測**WT1**抗原肽特異性**CD8 T**細胞之步驟，及

與自投予前之上述對象採取之試樣比較，於上述**WT1**抗原肽特異性**CD8 T**細胞增加之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟。

〔 98 〕

如〔 97 〕之方法，其中檢測**WT1**抗原肽特異性**CD8 T**細胞之步驟係藉由如下方式而實施：使**WT1**肽與**HLA**分子之複合體與上述試樣反應，調查識別上述試樣所含之上述複合體的**WT1**抗原肽特異性**CD8 T**細胞之存在或細胞數。

〔 99 〕

如〔 98 〕之方法，其中上述**WT1**肽與**HLA**分子之複合體為四聚物之形態。

〔 100 〕

如〔 98 〕或〔 99 〕之方法，其中上述HLA分子係與上述對象之HLA相容者。

〔 101 〕

如〔 97 〕至〔 100 〕中任一項之方法，其中檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟包含利用流式細胞儀法進行分析。

〔 102 〕

如〔 75 〕至〔 101 〕中任一項之方法，其進而包含：於投予如〔 75 〕至〔 92 〕中任一項之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽複數次之對象中，於檢測到延遲型過敏反應之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

〔 103 〕

如〔 102 〕之方法，其進而包含：於將對象中之投予如〔 75 〕至〔 92 〕中任一項之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽的部位中之反應，與上述對象中之未投予上述醫藥組合物或者上述肽或其藥學上容許之鹽之部位中之反應比較，於投予之部位中之反應與未投予之部位中之反應之差為基準值以上之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟。

〔 104 〕

如〔 75 〕至〔 103 〕中任一項之方法，其進而包含：於將自對象中之投予如〔 75 〕至〔 92 〕中任一項之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽的對象採取之試樣中之骨髓胚細胞之比率，除以自投予上述醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽前之對象採取之試樣中之骨髓胚細胞之比率的

值為未達基準值或基準值以下之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

〔 105 〕

如〔 75 〕至〔 104 〕中任一項之方法，其中上述試樣選自由體液、黏膜、細胞、組織及細胞或組織之培養物以及該等之組合所組成之群中。

〔 106 〕

如〔 75 〕至〔 105 〕中任一項之方法，其中上述癌選自由白血病、骨髓化生不良症候群、多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、胚細胞癌、肝癌、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌及腦腫瘤所組成之群中。

〔 107 〕

一種癌之治療方法，其包含藉由如〔 75 〕至〔 106 〕中任一項之方法，選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象的步驟，及對選擇之對象投予如〔 75 〕至〔 92 〕中任一項之醫藥組合物之步驟。

〔 108 〕

一種醫藥組合物，其係用於癌之治療方法者，且

包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、CMTWNQMNL(序列編號：3)、CYTWNQMNL(序列編號：4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、

CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序 列 編 號 : 13) 、
WAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 14) 、
CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 15) 及
WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號: 16)所組成之群中之胺基酸序列
之肽或其藥學上容許之鹽，

上述治療方法包含：藉由如〔75〕至〔107〕中任一項之方法，選擇
可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象的步驟，及

對選擇之對象投予上述醫藥組合物之步驟。

〔109〕

一種選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之方
法，

上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號: 2)、
YMFPNAPYL(序 列 編 號 : 8) 、 ALLPAVPSL(序 列 編 號 : 5) 、
SLGEQQYSV(序 列 編 號 : 6) 、 RVPGVAPTL(序 列 編 號 : 7) 、
VLDFAPPGA(序 列 編 號 : 9) 、 CMTWNQMNL(序 列 編 號 : 3) 、
CYTWNQMNL(序列編號: 4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號:
11) 、 CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序 列 編 號 : 12) 、
CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序 列 編 號 : 13) 、
WAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 14) 、
CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 15) 及
WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號: 16)所組成之群中之胺基酸序列
之肽或其藥學上容許之鹽，

該方法包含：於將自投予上述醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之

鹽之對象採取的試樣中之骨髓胚細胞之比率，除以自投予上述醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽前之對象採取之試樣中之骨髓胚細胞之比率的值為未達基準值或基準值以下之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟。

[110]

如 [109] 之方法，其中上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)及VLDFAPPGA(序列編號：9)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[111]

如 [109] 或 [110] 之方法，其中上述醫藥組合物包含：含有選自由CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)所組成之群中之胺基酸序列的肽或其藥學上容許之鹽。

[112]

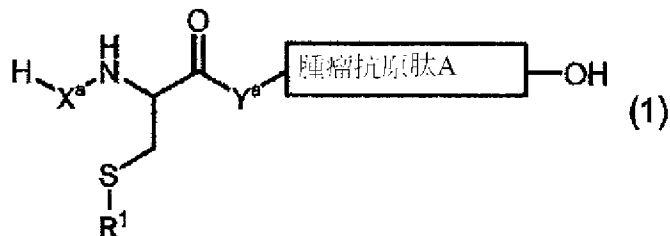
如 [109] 至 [111] 中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)及VLDFAPPGA(序列編號：9)所組成之群中之胺基酸序列之肽，以及

含有選自由CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[113]

如〔109〕至〔112〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含式(I)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：

[化16]



〔式中， X^a 及 Y^a 表示單鍵，腫瘤抗原肽A表示含有以下之胺基酸序列之肽：

選自RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)及VLDFAPPGA(序列編號：9)中之任一胺基酸序列，腫瘤抗原肽A之N末端胺基酸之胺基與式(1)中之 Y^a 鍵結，腫瘤抗原肽A之C末端胺基酸之羰基與式(1)中之羥基鍵結，

R^1 表示氫原子或腫瘤抗原肽B，

腫瘤抗原肽B之序列與腫瘤抗原肽A不同，且表示含有以下之胺基酸序列之肽：

選自CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)中之任一胺基酸序列，腫瘤抗原肽B之半胱胺酸殘基之硫醚基與式(1)中之硫醚基鍵結〕。

〔114〕

如〔109〕至〔113〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有RMFPNAPYL(序列編號：2)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[115]

如 [109] 至 [113] 中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有YMFPNAPYL(序列編號：8)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[116]

如 [109] 至 [113] 中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有C-CMTWNQMNL(C-C間表示二硫鍵之序列編號：21)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[117]

如 [109] 至 [113] 中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有C-CYTWNQMNL(C-C間表示二硫鍵之序列編號：10)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[118]

如 [109] 至 [117] 中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[119]

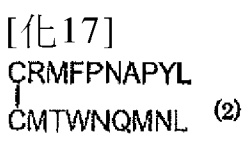
如 [109] 至 [117] 中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[120]

如 [109] 至 [117] 中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含含有WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[121]

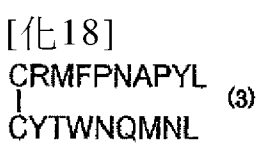
如5之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(2)所表示之化合物：



(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)
，其係如〔 113 〕之化合物或其藥學上容許之鹽。

[122]

如〔 113 〕之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(3)所表示之化合物：



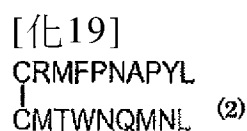
(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)，其係如項1之化合物或其藥學上容許之鹽。

[123]

如〔 109 〕至〔 122 〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物進而包含：含有選自由 CNKRYFKLSHLQMHSRK(序 列 編 號 ： 11) 、 CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序 列 編 號 ： 12) 、 CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序 列 編 號 ： 13) 、 WAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 ： 14) 、 CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 ： 15) 及 WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[124]

如〔113〕之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(2)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：

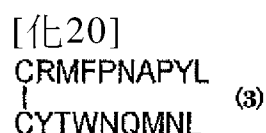


(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)，

上述醫藥組合物進而包含WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)或其藥學上容許之鹽。

〔125〕

如〔113〕之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(3)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：



(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)，

上述醫藥組合物進而包含WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)或其藥學上容許之鹽。

〔126〕

如〔109〕至〔125〕中任一項之方法，其中上述醫藥組合物包含藥學上容許之載體。

〔127〕

如〔109〕至〔126〕中任一項之方法，其進而包含：使用自上述對象採取之試樣，確定有無TP53基因及/或BCOR基因中之變異之步驟，以及

於TP53野生型及/或BCOR野生型之情形時，提供上述對象為可期待

上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟。

〔 128 〕

如〔 127 〕之方法，其中於TP53野生型之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標。

〔 129 〕

如〔 127 〕或〔 128 〕之方法，其中於TP53野生型及BCOR野生型之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標。

〔 130 〕

如〔 109 〕至〔 129 〕中任一項之方法，其進而包含：使用自上述對象採取之試樣，確定WT1基因之mRNA表現量之步驟，及於上述WT1基因之mRNA表現量為未達基準值或基準值以下之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟。

〔 131 〕

如〔 109 〕至〔 130 〕中任一項之方法，其進而包含：使用自投予如〔 109 〕至〔 126 〕中任一項之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽的上述對象採取之試樣，檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟，及

與自投予前之上述對象採取之試樣比較，於上述WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

〔 132 〕

如〔 131 〕之方法，其中檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟係藉由如下方式而實施：使WT1肽與HLA分子之複合體與上述試樣反應，調查識別上述試樣所含之上述複合體的WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之存

在或細胞數。

〔 133 〕

如〔 132 〕之方法，其中上述WT1肽與HLA分子之複合體為四聚物之形態。

〔 134 〕

如〔 132 〕或〔 133 〕之方法，其中上述HLA分子係與上述對象之HLA相容者。

〔 135 〕

如〔 131 〕至〔 134 〕中任一項之方法，其中檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟包含利用流式細胞儀法進行分析。

〔 136 〕

如〔 109 〕至〔 135 〕中任一項之方法，其進而包含：於投予如〔 109 〕至〔 126 〕中任一項之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽複數次之對象中，於檢測到延遲型過敏反應之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

〔 137 〕

如〔 136 〕之方法，其中於將對象中之投予如〔 109 〕至〔 126 〕中任一項之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽的部位中之反應，與上述對象中之未投予上述醫藥組合物或者上述肽或其藥學上容許之鹽之部位中之反應比較，於投予之部位中之反應與未投予之部位中之反應之差為基準值以上之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟。

〔 138 〕

如〔109〕至〔137〕中任一項之方法，其進而包含：於上述對象之基於修訂IPSS(IPSS-R)之核型為非常差以外之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟。

〔139〕

如〔109〕至〔138〕中任一項之方法，其中上述試樣選自由體液、黏膜、細胞、組織及細胞或組織之培養物以及該等之組合所組成之群中。

〔140〕

如〔109〕至〔139〕中任一項之方法，其中上述癌選自由白血病、骨髓化生不良症候群、多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、胚細胞癌、肝癌、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌及腦腫瘤所組成之群中。

〔141〕

一種癌之治療方法，其包含：藉由如〔109〕至〔140〕中任一項之方法，選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象的步驟，及

對選擇之對象投予如〔109〕至〔126〕中任一項之醫藥組合物之步驟。

〔142〕

一種醫藥組合物，其係用於癌之治療方法者，且

包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、CMTWNQMNL(序列編號：3)、CYTWNQMNL(序列編號：4)、

CNKRYFKLSHLQMHSRK(序 列 編 號 : 11) 、
 CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序 列 編 號 : 12) 、
 CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序 列 編 號 : 13) 、
 WAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 14) 、
 CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 15) 及
 WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列
 之肽或其藥學上容許之鹽，

上述治療方法包含：藉由如〔109〕至〔140〕中任一項之方法，選
 擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象的步驟，及
 對選擇之對象投予上述醫藥組合物之步驟。

〔143〕

一種癌之治療方法，其包含：使用自對象採取之試樣，確定有無
 TP53基因及/或BCOR基因中之變異的步驟，以及

對作為TP53野生型及/或BCOR野生型之對象投予用於治療或預防癌
 之有效量之醫藥組合物之步驟，

上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、
 YMFPNAPYL(序 列 編 號 : 8) 、 ALLPAVPSL(序 列 編 號 : 5) 、
 SLGEQQYSV(序 列 編 號 : 6) 、 RVPGVAPTL(序 列 編 號 : 7) 、
 VLDFAPPGA(序 列 編 號 : 9) 、 CMTWNQMNL(序 列 編 號 : 3) 、
 CYTWNQMNL(序列編號：4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：
 11) 、 CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序 列 編 號 : 12) 、
 CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序 列 編 號 : 13) 、
 WAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 14) 、

CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 15) 及 WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號: 16)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[144]

一種癌之治療方法，其包含：使用自對象採取之試樣，確定WT1基因之mRNA表現量之步驟，及

對上述WT1基因之mRNA表現量未達基準值或基準值以下之對象投予用於治療或預防癌之有效量之醫藥組合物的步驟，

上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號: 2)、YMFPNAPYL(序 列 編 號 : 8)、ALLPAVPSL(序 列 編 號 : 5)、SLGEQQYSV(序 列 編 號 : 6)、RVPGVAPTL(序 列 編 號 : 7)、VLDFAPPGA(序 列 編 號 : 9)、CMTWNQMNL(序 列 編 號 : 3)、CYTWNQMNL(序列編號: 4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號: 11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序 列 編 號 : 12)、CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序 列 編 號 : 13)、WAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 14)、CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 15) 及 WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號: 16)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[145]

一種癌之治療方法，其包含：於對象之基於修訂IPSS(IPSS-R)之核型為非常差以外之情形時，對於上述對象投予用於治療或預防癌之有效量之醫藥組合物之步驟，

上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、CMTWNQMNL(序列編號：3)、CYTWNQMNL(序列編號：4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：13)、WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)、CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)及WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

[146]

一種癌之治療方法，其於自投予包含含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、CMTWNQMNL(序列編號：3)、CYTWNQMNL(序列編號：4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：13)、WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)、CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)及WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽的醫藥組合物或者上述肽或其藥學上容許之鹽的

對象採取之試樣中之骨髓胚細胞之比率，除以自投予上述醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽前之對象採取之試樣中之骨髓胚細胞之比率的值為未達基準值或基準值以下之情形時，對上述對象投予用於治療或預防癌之有效量之醫藥組合物之步驟。

[發明之效果]

【0013】 根據本發明，提供一種選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象的方法。此處，醫藥組合物包含WT1殺手肽及/或WT1輔助肽、或其藥學上容許之鹽。可藉由選拔可期待各醫藥組合物之效果之對象，而使用該醫藥組合物進行有效之癌之治療或預防。

【圖式簡單說明】

【0014】

圖1表示進行WT1肽混合疫苗之試驗結果與Regosertib之ONTIME試驗中之對照(BSC)之比較的結果。

圖2表示TP53野生型及BCOR野生型、以及TP53變異型或BCOR變異型之存活曲線。

圖3表示關於TP53野生型及BCOR野生型、以及TP53變異型或BCOR變異型，根據WT1抗原肽特異性免疫反應之陽性或陰性而比較存活曲線的結果。

圖4表示實施例5中之藉由WT1 mRNA之表現量而比較存活曲線之結果(結果(1))。

圖5表示關於WT1 mRNA之表現量，根據WT1抗原肽特異性免疫反應之陽性或陰性而比較存活曲線的結果(結果(1))。

圖6表示實施例5中之藉由WT1 mRNA之表現量而比較存活曲線之結

果(結果(2))。

圖7表示關於WT1 mRNA之表現量，根據WT1抗原肽特異性免疫反應之陽性或陰性而比較存活曲線的結果(結果(2))。

圖8表示自兩方向分析藉由HLA四聚物檢定之分析結果及使用WT1殺手肽偶聯物之DTH試驗之判定的結果。

圖9表示關於WT1抗原肽特異性免疫反應之陽性或陰性、及骨髓胚細胞之穩定化，比較存活曲線之結果。

圖10表示根據WT1抗原肽特異性免疫反應之陽性或陰性而比較急性骨髓性白血病(AML)過渡期之結果。

圖11表示根據WT1抗原肽特異性免疫反應之陽性或陰性而比較存活曲線的結果。

圖12表示對IPSS-R之核型根據WT1抗原肽特異性免疫反應之陽性或陰性而比較存活曲線的結果。

圖13表示各性別差異之存活時間中央值與歷史資料及Regosertib試驗之BSC之存活時間中央值比較之結果。

圖14表示實施例11中之藉由WT1 mRNA之表現量而比較存活曲線之結果。

圖15表示關於WT1 mRNA之表現量，根據WT1抗原肽特異性免疫反應之陽性或陰性而比較存活曲線的結果。

圖16表示末梢血中之WT1 mRNA表現量與骨髓液中之WT1 mRNA表現量之關係。

【實施方式】

【0015】 以下，對本發明之實施形態進行詳細說明。

【0016】 本說明書中所謂「胺基酸殘基」意指於肽或蛋白質分子上，相當於構成肽或蛋白質之胺基酸之一單元的部分。作為「胺基酸殘基」，可列舉：天然或非天然之 α -胺基酸殘基、 β -胺基酸殘基、 γ -胺基酸殘基或 δ -胺基酸殘基。具體而言，可列舉：天然之 α -胺基酸殘基、鳥胺酸殘基、高絲胺酸殘基、高半胱胺酸殘基、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸或 δ -胺基戊酸等。於「胺基酸殘基」存在光學活性體之情形時，可為L體、D體之任一者，較佳為L體。

【0017】 於本說明書中，於以縮略語表示「胺基酸殘基」之情形時，以如下縮略語記述。

Ala或A：丙胺酸殘基

Arg或R：精胺酸殘基

Asn或N：天冬醯胺殘基

Asp或D：天冬醯胺酸殘基

Cys或C：半胱胺酸殘基

Gln或Q：麩醯胺殘基

Glu或E：麩胺酸殘基

Gly或G：甘胺酸殘基

His或H：組胺酸殘基

Ile或I：異白胺酸殘基

Leu或L：白胺酸殘基

Lys或K：離胺酸殘基

Met或M：甲硫胺酸殘基

Phe或F：苯基丙胺酸殘基

Pro或P：脯胺酸殘基

Ser或S：絲胺酸殘基

Thr或T：蘇胺酸殘基

Trp或W：色胺酸殘基

Tyr或Y：酪胺酸殘基

Val或V：纈胺酸殘基

Abu：2-胺基丁酸殘基(亦稱為 α -胺基丁酸殘基)

Orn：鳥胺酸殘基

Cit：瓜胺酸殘基

【0018】 本說明書中「肽」之胺基酸序列依據常法，以N末端胺基酸之胺基酸殘基位於左側、C末端胺基酸之胺基酸殘基位於右側之方式而記述。又「肽」中，只要未特別說明，則N末端胺基酸之胺基酸殘基之胺基與氫原子鍵結，C末端胺基酸之胺基酸殘基之羰基與羥基鍵結。所謂肽之二價基意指經由N末端胺基酸之胺基酸殘基之胺基及C末端胺基酸之胺基酸殘基之羰基而鍵結之基。

【0019】 於本說明書中之化合物中，例如式(2)～及(3)所表示之化合物中，關於相當於該部分結構之肽，亦只要無特別說明，則N末端胺基酸之胺基酸殘基之胺基與氫原子鍵結，C末端胺基酸之胺基酸殘基之羰基與羥基鍵結。

【0020】 本說明書中之「 R^1 」表示氫原子或腫瘤抗原肽B，較佳為可列舉腫瘤抗原肽B。關於 R^1 為氫原子之式(1)之化合物，其序列並不與WT1蛋白之部分序列完全相同。即， R^1 為氫原子之式(1)之化合物係於腫瘤抗原肽A之N末端側加成半胱胺酸殘基者，因此並非包含序列編號：1中

記載之人類之WT1之胺基酸序列中連續之8~35殘基之胺基酸之部分肽。

【0021】 作為 R^1 為氫原子之式(1)之化合物，例如，可列舉以下之胺基酸序列。

CRMFPNAPYL(序列編號：40)、

CCMTWNQMNL(序列編號：41)、

CCYTWNQMNL(序列編號：42)、

CALLPAVPSL(序列編號：43)、

CSLGEQQYSV(序列編號：44)及

CRVPGVAPTL(序列編號：45)。

【0022】 本說明書中之「 X^a 」及「 Y^a 」獨立表示單鍵或包含1~4殘基之胺基酸之肽之二價基。 X^a 之胺基酸殘基數與 Y^a 之胺基酸殘基數之和為0~4之整數。例如，所謂該和為0之整數意指 X^a 及 Y^a 為單鍵。又，作為該和為4之整數之情形，例如可列舉： X^a 及 Y^a 獨立為包含2殘基之胺基酸之肽之二價基之情形， X^a 為包含3殘基之胺基酸之肽之二價基，且 Y^a 為包含1殘基之胺基酸之肽之二價基之情形， X^a 為包含4殘基之胺基酸之肽之二價基且 Y^a 為單鍵之情形等。

【0023】 作為該和之整數，較佳為可列舉0~2、更佳為可列舉0~1、最佳為可列舉0。即，作為 X^a 及 Y^a ，最佳為均為單鍵之情形。

【0024】 作為該和之整數為2之情形，可列舉 X^a 為包含2殘基之胺基酸之肽之二價基且 Y^a 為單鍵之情形， X^a 及 Y^a 獨立為包含1殘基之胺基酸之肽之二價基之情形，或 X^a 為單鍵且 Y^a 為包含2殘基之胺基酸之肽之二價基之情形。

【0025】 作為該和之整數為1之情形，可列舉 X^a 為包含1殘基之胺基

酸之肽之二價基且Y^a為單鍵之情形，或X^a為單鍵且Y^a為包含1殘基之胺基酸之肽之二價基之情形。其中較佳為可列舉X^a為單鍵且Y^a為丙胺酸殘基、白胺酸殘基或甲硫胺酸殘基之情形。

【0026】於本實施形態中，醫藥組合物包含特定之WT1殺手肽及/或WT1輔助肽或其藥學上容許之鹽即含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、CMTWNQMNL(序列編號：3)、CYTWNQMNL(序列編號：4)、CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：13)、WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)、CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)及WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。本實施形態中之醫藥組合物並非妨礙包含上述以外之肽或其藥學上容許之鹽者，醫藥組合物除上述以外之肽例如可進而包含其他WT1殺手肽及/或WT1輔助肽。

【0027】本說明書中之所謂「WT1肽」係指包含含有序列編號：1中記載之人類之WT1之胺基酸序列中所存在之連續的胺基酸之部分之肽。

【0028】所謂WT1殺手肽意指MHC I類限制性WT1肽。

所謂本說明書中之「MHC I類限制性」意指與作為主要組織相容抗原(Major Histocompatibility Complex, MHC)之I類的MHC I類分子結合，誘導CTL之特性。所謂「MHC I類限制性WT1肽」意指於活體外及/

或活體內，與MHC I類抗原結合，作為複合體而呈現之肽，且該複合體誘導被前體T細胞識別之結果CTL的肽。

【0029】 MHC於人類中被稱為人類白血球型抗原(HLA)。相當於MHC I類分子之HLA被分類為HLA-A、B、C_w、F及G等亞型。作為「MHC I類限制性」，較佳為可列舉：HLA-A限制性、HLA-B限制性或HLA-C_w限制性。

【0030】 關於HLA之各亞型，已知有多型(對偶基因)。作為HLA-A之多型，可列舉：HLA-A1、HLA-A2(A0201、A0206等)、HLA-A24等27種以上，作為HLA-B之多型，可列舉：HLA-B7、HLA-B40、HLA-B4403等59種以上，作為HLA-C_w之多型，可列舉：HLA-C_w0301、HLA-C_w0401、HLA-C_w0602等10種以上。該等多型之中，較佳為可列舉：HLA-A2或HLA-A24。

【0031】 MHC I類限制性WT1肽(WT1殺手肽)亦被稱為「MHC I類限制性WT1表位」。所謂本說明書中之「MHC I類限制性WT1表位」意指與MHC I類抗原結合，作為複合體而呈現之肽。即，MHC I類限制性WT1肽於活體外及/或活體內，藉由伽瑪干擾素誘導性溶酶體硫醇還原酶(GILT，GLT)等蛋白體及/或蛋白酶之細胞內之結合體之分解(蛋白分解，二硫鍵之還原性裂解)、及/或藉由內質網胺基肽酶1(ERAP1、ER-胺基肽酶1)切斷(亦稱為修整)成最佳殘基數，藉此生成MHC I類限制性WT1表位。於該生成中，主要認為係如下之生成過程：首先蛋白體及/或蛋白酶分解之結果，產生MHC I類限制性WT1表位之C末端胺基酸，其次ERAP1之修整(切斷)之結果，產生MHC I類限制性WT1表位之N末端胺基酸。其中，該生成中亦可經由該生成過程以外之過程。再者，當前，ERAP1亦

被稱為 ERAAP(ER aminopeptidase associated with antigen presentation，與抗原呈現相關之ER胺基肽酶)，且亦被稱為A-LAP、PILS-AP或ARTS-1。

【0032】 因此，作為MHC I類限制性WT1肽，較佳為包含於MHC I類限制性WT1表位之C末端胺基酸之羰基加成胺基酸而生成之胺基酸之肽。

【0033】 WT1殺手肽之長度只要作為WT1殺手肽而發揮功能，則並無特別限定，例如可為包含7～30殘基、7～15殘基、8～12殘基、8～11殘基、8殘基、或9殘基之胺基酸者或該等之結合體。WT1殺手肽可為包含7殘基以上或8殘基以上之胺基酸者或該等之結合體，可為包含30殘基以下、25殘基以下、22殘基以下、20殘基以下、18殘基以下、15殘基以下、12殘基以下、11殘基以下、10殘基以下或9殘基以下之胺基酸者或該等之結合體。

【0034】 作為WT1殺手肽，例如可列舉：包含RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)中記載之胺基酸序列之肽或包含選自序列編號1～9中之胺基酸序列中含有胺基酸殘基之修飾的修飾胺基酸序列且具有CTL誘導活性之肽等。本實施形態中之醫藥組合物例如為包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、

CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽者。又，本實施形態中之醫藥組合物例如可為包含與HLA之亞型A2型(A-0201、A0206等)對應之含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、及VLDFAPPGA(序列編號：9)所組成之群中之胺基酸序列的肽或其藥學上容許之鹽者，例如可為包含與HLA之亞型A24型(A-2402等)對應之含有選自由CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)所組成之群中之胺基酸序列的肽或其藥學上容許之鹽者。又，本實施形態中之醫藥組合物可為包含例如含有RMFPNAPYL(序列編號：2)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽者，可為包含含有YMFPNAPYL(序列編號：8)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽者，可為包含含有C-CYTWNQMNL(C-C間表示二硫鍵之序列編號：10)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽者，可為包含含有C-CMTWNQMNL(C-C間表示二硫鍵之序列編號：21)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽者。

【0035】 本說明書中「包含胺基酸序列之肽」包含含有該胺基酸序列之肽以及於該胺基酸序列之N末端胺基酸及/或C末端胺基酸加成有另外胺基酸之肽。於加成「MHC I類限制性WT1肽」之情形時，較佳為加成於C末端側之肽。於加成「MHC I類限制性WT1表位」之情形時，較佳為加成於C末端側。

【0036】 於本發明中之「包含於胺基酸序列中含有胺基酸殘基之修飾之修飾胺基酸序列且具有CTL誘導活性之肽」亦被稱為「修飾殺手

肽」。該修飾殺手肽意指包含胺基酸序列中，1～3個胺基酸缺失、置換及/或加成之胺基酸序列，與MHC I類結合，誘導CTL之肽。作為置換之胺基酸之置換位置，於包含9殘基之胺基酸之肽之情形時，可列舉1位(N末端)、2位、3位及9位。加成(亦包含插入)之胺基酸之數較佳為1或2，更佳為1。作為較佳之加成位置，可列舉C末端。缺失之胺基酸之數較佳為1。於修飾中，加成之胺基酸或置換之胺基酸為藉由基因而編碼之20種胺基酸以外之非天然胺基酸。

【0037】 對HLA之亞型之每個多型，已知存在可與HLA抗原結合之肽之胺基酸序列之規則性(結合結構)。例如，作為HLA-A24之結合結構，已知包含8～11殘基之胺基酸之肽中，2位之胺基酸為Tyr、Phe、Met或Trp，C末端之胺基酸為Phe、Leu、Ile、Trp或Met(J. Immunol., 152, p3913, 1994, J. Immunol., 155, p4307, 1994, Immunogenetics, 41, p178, 1995)。藉此，例如於包含9殘基之胺基酸之肽之情形時，2位可藉由Tyr、Phe、Met或Trp而置換，及/或9位可藉由Phe、Leu、Ile、Trp或Met而置換，較佳為將該經置換之肽作為修飾殺手肽。同樣地，作為HLA-A*02:01之結合結構，於包含8～11殘基之胺基酸之肽中，已知2位之胺基酸為Leu或Met，C末端之胺基酸為Val或Leu，因此例如於包含9殘基之胺基酸之肽之情形時，2位可藉由Leu或Met而置換，及/或9位可藉由Val或Leu置換，較佳為將該經置換之肽作為修飾殺手肽。

【0038】 作為修飾殺手肽，例如可列舉如以下之肽。

RMFPNAPYL(序列編號：2)之修飾殺手肽

RYFPNAPYL(序列編號：22)(參照國際公開03/106682號)；

FMFPNAPYL(序列編號：23)、

RLFPNAPYL(序列編號：24)、

RMMPNAPYL(序列編號：25)、

RMFPNAPYV(序列編號：26)或

YMFPNAPYL(序列編號：7)(參照國際公開第2009/072610號)；

CMTWNQMNL(序列編號：3)之修飾殺手肽

CYTWNQMNL(序列編號：4)(參照國際公開第02/79253號)；

Xaa-Met-Thr-Trp-Asn-Gln-Met-Asn-Leu(序列編號：27)

(本序列中，Xaa表示Ser或Ala)或

Xaa-Tyr-Thr-Trp-Asn-Gln-Met-Asn-Leu(序列編號：28)

(本序列中，Xaa表示Ser、Ala、Abu、Arg、Lys、Orn、Cit、Leu、Phe或Asn)(參照國際公開2004/026897號)；

ALLPAVPSL(序列編號：5)之修飾殺手肽

AYLPAVPSL(序列編號：29)(參照國際公開第2003/106682號)；

SLGEQQYSV(序列編號：6)之修飾殺手肽

FLGEQQYSV(序列編號：30)、

SMGEQQYSV(序列編號：31)或

SLMEQQYSV(序列編號：32)(參照國際公開第2009/072610號)；或

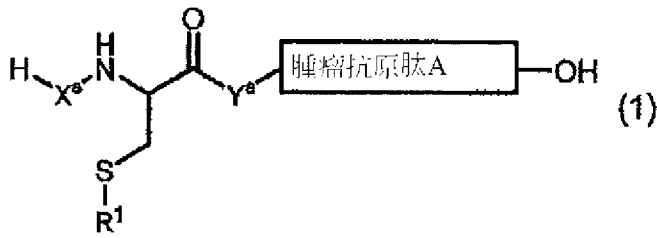
RVPGVAPTL(序列編號：7)之修飾殺手肽

RYPGVAPTL(序列編號：33)(參照國際公開第2003/106682號)。

【0039】 就廣泛覆蓋HLA亞型之觀點而言，本實施形態中之醫藥組合物較佳為包含與各個不同之HLA之亞型對應的複數個肽。例如，較佳為包含與HLA之亞型A2型對應之上述肽或其藥學上容許之鹽及與HLA之亞型A24型對應之上述肽或其藥學上容許之鹽此兩者。於此種情形時，例

如，醫藥組合物可為包含式(I)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽者：

[化21]



[式中， X^a 及 Y^a 表示單鍵，腫瘤抗原肽A表示含有以下之胺基酸序列之肽：

選自RMFPNAPYL(序列編號：2)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)YMFPNAPYL(序列編號：8)及VLDFAPPGA(序列編號：9)之中之任一胺基酸序列，腫瘤抗原肽A之N末端胺基酸之胺基與式(1)中之 Y^a 鍵結，腫瘤抗原肽A之C末端胺基酸之羰基與式(1)中之羥基鍵結，

R^1 表示氫原子或腫瘤抗原肽B，

腫瘤抗原肽B之序列與腫瘤抗原肽A不同且表示含有以下之胺基酸序列之肽：

選自CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)之中之任一胺基酸序列，腫瘤抗原肽B之半胱胺酸殘基之硫醚基與式(1)中之硫醚基鍵結]。

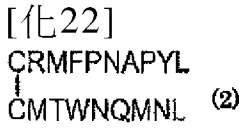
【0040】 上述式(I)所表示之化合物由於半胱胺酸殘基形成二硫鍵等原因，對溶液中之氧化劑等之穩定性優異，作為醫藥品原料而具有一定之品質。

【0041】 又，於本實施形態中之醫藥組合物包含上述式(I)所表示之

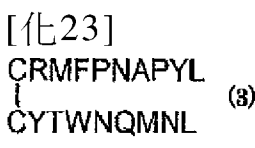
化合物(WT1殺手肽之結合體)之情形時(R^1 為氫原子之情形時除外)，由於於體內ERAP1之N末端之半胱胺酸殘基間之二硫鍵之還原裂解，結合體分解，生成與不同HLA亞型對應之2種表位。如式(I)所表示之結合體般，與不同HLA亞型對應之複數種表位於體內所生成之結合體可廣泛對應於因對象而不同之HLA亞型，可藉由一種結合體而覆蓋較大之群體，因此可於對象中有效率地誘導CTL(參照國際公開2014/157692號)。

【0042】 所謂本實施形態中之「腫瘤抗原肽A」係包含7～30殘基之胺基酸之MHC I類限制性WT1肽。式(1)中腫瘤抗原肽A係N末端胺基酸之胺基與式(1)中之 Y^a 鍵結，C末端胺基酸之羰基與式(1)中之羥基鍵結。

【0043】 又，上述式(1)所表示之化合物可為式(2)所表示之化合物：

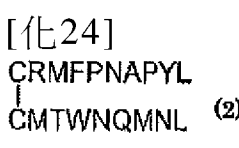


(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)，
或可為式(3)所表示之化合物：



(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)。

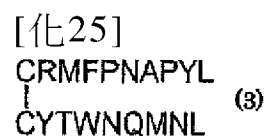
【0044】 又，上述式(1)所表示之化合物係式(2)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：



(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)，

上述醫藥組合物進而可包含WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：
14)或其藥學上容許之鹽，

式(1)所表示之化合物係式(3)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：



(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)，

上述醫藥組合物進而可包含WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：
14)或其藥學上容許之鹽。

【0045】 本實施形態中之醫藥組合物進而可包含WT1輔助肽。於本實施形態中之醫藥組合物包含含有選自CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：13)、WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)、CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)及WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)所組成之群中之胺基酸序列的肽之情形時，進而可包含含有選自上述群中之其他胺基酸序列之肽及/或其以外之其他WT1輔助肽。

【0046】 所謂WT1輔助肽意指MHC II類限制性WT1肽。

所謂本說明書中之「MHC II類限制性」意指與MHC II類分子結合誘導輔助T細胞之特性。

【0047】 相當於MHC II類分子之HLA分類成HLA-DR、DQ及DP等亞型。作為「MHC II類限制性」，較佳為可列舉：HLA-DR限制性、HLA-DQ限制性或HLA-DP限制性。

【0048】所謂本說明書中之「MHC II類限制性WT1肽」，意指活體外及/或活體內，與MHC II類抗原結合，誘導輔助T細胞之肽。

【0049】WT1輔助肽之長度只要為作為WT1輔助肽發揮功能，則無特別限定，例如可為包含7～30殘基或14～30殘基之胺基酸者。WT1輔助肽可為包含7殘基以上、8殘基以上、10殘基以上、12殘基以上或14殘基以上之胺基酸者，可為包含30殘基以下、25殘基以下、22殘基以下或20殘基以下之胺基酸者。

【0050】作為WT1輔助肽，例如可列舉：包含CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：13)、WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)、CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：15)、WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號：16)、SGQAYMFPNAPYLPSCLES(序列編號：17)(參照國際公開2007/120673號)、RSDELVRHHNMHQRNMTKL(序列編號：18)(參照國際公開2007/120673號)、PGCNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：19)(參照國際公開2007/120673號)及KRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：20)(參照國際公開2005/045027號)中記載之胺基酸序列的肽或含有於選自由序列編號：11～20所組成之群中之任一胺基酸序列中含有胺基酸殘基之修飾的修飾胺基酸序列且具有輔助T細胞誘導活性之肽等。本實施形態中之醫藥組合物例如可為包含：含有選自由CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)、

CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序 列 編 號 : 13) 、
WAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 14) 、
CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 15) 及
WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號: 16)所組成之群中之胺基酸序列
的肽或其藥學上容許之鹽者。又, 本實施形態中之醫藥組合物例如可為包
含含有CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號: 15)之胺基酸序列之肽或
其藥學上容許之鹽者, 亦可為包含含有WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序
列編號: 16)之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽者, 可為包含含有
WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號: 14)之胺基酸序列之肽或其藥學上
容許之鹽者。

【0051】關於「包含胺基酸序列之肽」, 如上所述, 意指包含該胺
基酸序列之肽以及該胺基酸序列之N末端胺基酸及/或C末端胺基酸加成另
外胺基酸之肽。WT1輔助肽可為於該胺基酸序列包含1個或2個以上之半
胱胺酸殘基者。例如於該胺基酸序列加成半胱胺酸殘基之情形時, 可加成
於該胺基酸序列之N末端側或/及C末端側。

【0052】本說明書中之「包含於胺基酸序列中含有胺基酸殘基之修
飾的修飾胺基酸序列且具有輔助T細胞誘導活性之肽」亦被稱為「修飾輔
助肽」。該修飾輔助肽意指包含胺基酸序列中, 1~3個胺基酸缺失、置換
及/或加成之胺基酸序列, 與MHC II類結合, 誘導輔助T細胞之肽。加成
(亦包含插入)之胺基酸之數較佳為1~3。缺失之胺基酸之數較佳為1~5。
修飾中, 加成之胺基酸或置換之胺基酸可為藉由基因編碼之20種胺基酸以
外之非天然胺基酸。

【0053】作為修飾輔助肽, 例如可列舉如以下之肽。

SGQARMFPNAPYLPSCLES(序列編號：34)之修飾輔助肽
SGQAYMFPNAPYLPSCLES(序列編號：35)(參照專利文獻6)、
SGQARMFPNAPYLPSC(序列編號：36)或
SGQAYMFPNAPYLPSC(序列編號：37)；或
PGCNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：19)之修飾輔助肽
PGCNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：38)、
PGCNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：39)、
CNKRYFKLSHLQMHSRK(序列編號：11)、
CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序列編號：12)或
CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序列編號：13)。

【0054】 本實施形態中之肽或化合物可依據本說明書之實施例中記載之方法、或通常之肽合成中使用之方法而製造。作為製造方法，可列舉文獻(肽合成(Peptide Synthesis), Interscience, New York, 1966；蛋白質(The Proteins), Vol 2, Academic Press Inc., New York, 1976；肽合成，丸善(股)，1975；肽合成之基礎與實驗，丸善(股)，1985；醫藥品之開發續 第14卷・肽合成，廣川書店，1991)等中記載之方法。又，例如，關於製造式(1)所表示之化合物之方法，亦可參照國際公開2014/157692號等。

【0055】 例如可列舉使用Fmoc法或Boc法利用固相合成機製造之方法、或利用液相合成法使Boc-胺基酸或Z-胺基酸逐次縮合而製造之方法(Fmoc分別表示9-芴基甲氧基羰基、Boc分別表示第三丁氧基羰基、Z分別表示苄氧基羰基)。

【0056】 用以製造本實施形態中之肽或化合物之中間體中，胺基、羧基、巯基等官能基可視需要使用保護、脫保護之技術，以適當之保護基

保護，又進行脫保護。作為較佳之保護基、保護之方法、及脫保護之方法，詳細記載於「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition(John Wiley & Sons, Inc.; 1990)」等中。例如，作為巰基之保護基，可列舉：乙醯胺甲基或三苯甲基等。

【0057】於本實施形態中之肽或化合物具有二硫鍵之情形時，可依據通常之肽化學使用之方法，於包含半胱胺酸殘基之不同兩個肽間，或包含半胱胺酸殘基之肽與半胱胺酸間形成該二硫鍵。二硫鍵之形成方法可列舉文獻(肽合成(Peptide Synthesis), Interscience, New York, 1966；蛋白質(The Proteins), Vol 2, Academic Press Inc., New York, 1976；肽合成，丸善(股)，1975；肽合成之基礎及實驗，丸善(股)，1985；醫藥品之開發 續 第14卷・肽合成，廣川書店，1991)等中記載之方法。

【0058】具體而言，於肽所含之半胱胺酸殘基為1個之情形時，可藉由除去包含半胱胺酸側鏈上之巰基之保護基之全部保護基後，於惰性溶劑中氧化，而製造具有二硫鍵之化合物(二硫醚化合物)。又，可藉由將具有巰基之2個中間體於適當之溶劑中混合氧化而製造。作為該氧化之方法，只要適當選擇以通常之肽合成形成二硫鍵之公知之方法即可。例如可列舉於碘氧化、鹼條件下附加至空氣氧化反應之方法、或添加鹼性或酸性條件下氧化劑形成二硫鍵之方法等。此處，作為氧化劑，可列舉：碘、二甲基亞砷(DMSO)、鐵氰化鉀等。作為溶劑，可使用水、乙酸、甲醇、氯仿、DMF或DMSO等、或該等之混合液。藉由氧化反應多次提供對稱、非對稱性二硫醚化合物之混合物。目的之非對稱性二硫醚化合物可藉由以各種層析法、或再結晶等精製而獲得。或可藉由具有活化之巰基的中間體及具有巰基之中間體混合而形成選擇之二硫鍵。作為具有活化之巰基的中

間體，可列舉鍵結Npys基(3-硝基-2-吡啶次磺基)之巰基等。或者活化預先混合一個中間體與例如2,2'-二硫雙(5-硝基吡啶)的巰基之後，添加另一中間體而形成選擇之二硫鍵(Tetrahedron Letters. Vol. 37. No.9, pp. 1347-1350)。

【0059】 於肽所含之半胱胺酸殘基為2個以上之情形時亦可使用與上述同樣之方法。於該情形時獲得二硫鍵樣式不同之異構物。藉由可將半胱胺酸側鏈之保護基設為特定之組合，獲得於目標之半胱胺酸殘基間形成二硫鍵之二聚物。作為上述保護基之組合，可列舉：MeBzl(甲基苄)基與Acm(乙醯胺甲)基、Trt(三甲苯)基與Acm基、Npys(3-硝基-2-吡啶硫)基與Acm基、S-Bu-t(S-第三丁)基與Acm基等。例如於MeBzl基與Acm基之組合之情形時，可列舉首先除去MeBzl基及半胱胺酸側鏈以外之其他保護基之後，將包含肽單體之溶液附加至空氣氧化反應，於進行脫保護之半胱胺酸殘基間形成二硫鍵，繼而進行藉由碘之脫保護及氧化，於以Acm基保護之半胱胺酸殘基間形成二硫鍵的方法等。

【0060】 獲得之本實施形態中之肽或化合物可藉由業者公知之方法或通常之肽化學使用之方法而精製。例如，可藉由各種層析法(例如，矽膠管柱層析法、離子交換管柱層析法、凝膠過濾、或逆相層析法)、或再結晶等而精製。例如，作為再結晶溶劑，可使用甲醇、乙醇或2-丙醇等醇系溶劑、二乙醚等醚系溶劑、乙酸乙酯等酯系溶劑、苯或甲苯等芳香族烴系溶劑、丙酮等酮系溶劑、己烷等烴系溶劑、二甲基甲醯胺或乙腈等非質子系溶劑、水、或該等之混合溶劑等。作為其他精製方法，可使用實驗化學講座(日本化學會編，丸善)1卷等中記載之方法等。

【0061】 二硫醚化合物之精製方法記載於文獻(肽合成(Peptide

Synthesis), Interscience, New York, 1966；蛋白質(The Proteins), Vol 2, Academic Press Inc., New York, 1976；肽合成，丸善(股)，1975；肽合成之基礎及實驗，丸善(股)，1985；醫藥品之開發 續 第14卷・肽合成，廣川書店，1991)等。其中，較佳為HPLC。

【0062】 本實施形態中之化合物中，於具有一個以上之不對稱方面之情形時，可藉由依據通常之方法，使用具有該不對稱方面之原料(胺基酸)而製造。又，為提高本實施形態中之化合物之光學純度，可於製造步驟之適當之階段進行光學分割等。作為光學分割法，例如可藉由將本實施形態中之化合物或其中間體於惰性溶劑中(例如甲醇、乙醇、或2-丙醇等醇系溶劑、二乙醚等醚系溶劑、乙酸乙酯等酯系溶劑、甲苯等烴系溶劑、或乙腈等非質子系溶劑、及該等之混合溶劑)形成與光學活性酸(例如，苦杏仁酸、N-苄氧基丙胺酸、或乳酸等單羧酸、酒石酸、鄰二亞異丙基酒石酸或蘋果酸等二羧酸、或樟腦甲磺酸或溴樟腦甲磺酸等磺酸)之鹽之非鏡像異構物法進行。於本實施形態中之化合物或中間體具有羧基等酸性官能基之情形時，亦可藉由形成與光學活性之胺(例如 α -苯乙基胺、激肽、奎尼丁、辛可尼丁、辛可寧、番木鱉鹼等有機胺)之鹽而進行光學分割。

【0063】 作為形成鹽之溫度，係選自室溫直至溶劑之沸點之範圍中。為提高光學純度，較理想為暫時將溫度提高直至溶劑之沸點附近。濾取析出之鹽時，可視需要冷卻提高產率。光學活性之酸、或胺之使用量相對於基質適當約為0.5～約2.0當量之範圍、較佳為1當量前後之範圍。視需要，亦可於惰性溶劑中(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等醇系溶劑、二乙醚等醚系溶劑、乙酸乙酯等酯系溶劑、甲苯等烴系溶劑、乙腈等非質子系溶劑及該等之混合溶劑)將結晶再結晶，獲得高純度之光學活性之鹽。又，

亦可視需要利用通常之方法以酸或鹼對光學分割之鹽進行處理而作為自由體獲得。

【0064】 作為本說明書中之「藥學上容許之鹽」，可列舉：酸加成鹽及鹼加成鹽。例如作為酸加成鹽，可列舉：鹽酸鹽、溴化氫酸鹽、硫酸鹽、碘化氫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽，檸檬酸鹽、草酸鹽、乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、苯甲酸鹽、三氟乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等有機酸鹽，作為鹼加成鹽，可列舉：鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、銨鹽等無機鹼鹽、三乙基銨鹽、三乙醇銨鹽、吡啶鎘鹽、二異丙基銨鹽等有機鹼鹽等，進而可列舉：精胺酸、天冬醯胺酸、麩胺酸等鹼性或酸性胺基酸之胺基酸鹽。

【0065】 本實施形態中之肽或化合物或其藥學上容許之鹽之水合物、乙醇溶劑合物等溶劑合物亦包含於本實施形態。進而，本實施形態中之醫藥組合物亦包含式(I)所表示之化合物之可存在所有非鏡像異構物、鏡像異構物等之所有立體異構物、及所有態樣之結晶形。

【0066】 本實施形態中之醫藥組合物可用於治療或預防WT1基因表現之癌或伴隨WT1基因之表現等級之上升之(WT1相關癌)。作為此種癌，例如可列舉：白血病、骨髓化生不良症候群、多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、胚細胞癌、肝癌、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌、性腺外胚細胞腫瘤、腦腫瘤、腦癌、頭蓋外胚細胞腫瘤、骨癌、胰臟癌、頭頸部癌、顎癌、食道癌、下咽頭癌、喉頭癌、口唇及口腔癌、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、莫克氏細胞癌、(胸膜間皮瘤、心膜間皮瘤、腹膜間皮瘤等)間皮瘤、(骨肉瘤、平滑肌肉瘤、卡波西肉瘤、惡性纖維性組織球瘤、脂肪肉瘤、尤因氏肉瘤、隆

起性皮膚纖維肉瘤等)肉瘤、神經胚細胞瘤、視網膜胚細胞瘤、肝胚細胞瘤、腎胚細胞瘤、神經膠腫瘤、皮膚或眼窩內惡性黑色素瘤、扁平上皮癌、頸部扁平上皮癌、眼內黑色素瘤、膽道癌、結腸癌、十二指腸癌、小腸癌、直腸癌、肛門部癌、闌尾癌、膽管癌、肝外膽管癌、胰島細胞癌、睪丸癌、輸卵管之鱗狀細胞瘤、子宮內膜鱗狀細胞瘤、子宮頸部鱗狀細胞瘤、陰道鱗狀細胞瘤、外陰部鱗狀細胞瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、氣管支腺瘤/類癌、伯奇氏淋巴瘤、類癌腫瘤、小腦星形膠質細胞、慢性鼻腔及副鼻腔癌、鼻咽頭癌、唾液腺癌、舌下腺癌、耳下腺癌、內分泌系癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、副腎癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、星狀細胞瘤、基底細胞癌、包含急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴胚細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病之慢性或急性白血病、兒童實體癌、淋巴細胞性淋巴瘤、腎臟或尿管之癌、腎盂鱗狀細胞瘤、中樞神經系(CNS)腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤新脈管形成、脊椎腫瘤、腦幹神經膠質瘤、下垂體腺瘤、卡波西肉瘤、扁平上皮癌、扁平細胞癌、T細胞淋巴瘤、多型性膠胚細胞瘤、惡性黑色素瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎細胞癌、AIDS相關癌及石棉誘發癌等。癌例如可選自由上述例示所組成之群中，例如可選自由白血病、骨髓化生不良症候群、多發性骨髓瘤、惡性淋巴瘤、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、胚細胞癌、肝癌、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌及腦腫瘤所組成之群中。癌例如可選自由白血病、骨髓化生不良症候群、多發性骨髓瘤、膀胱癌、腦腫瘤、乳癌、肺癌、大腸癌、惡性淋巴瘤、食道癌、頭頸部癌、肝癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌及胃癌所組成之群中，可選自由白血病、骨髓化生不良症候群及多發性骨髓瘤所組成之

群中，可選自由骨髓化生不良症候群、乳癌、肺癌、大腸癌及膀胱癌所組成之群中。

【0067】 於本實施形態中，對象可為人類，亦可為人類以外之動物。人類以外之動物較佳為哺乳動物。對象可為具有癌之人類、疑似具有癌之人類或有癌發病風險之人類，較佳為具有癌之人類。於對象具有癌之情形時，亦存在稱為患者之表達之情形時。

【0068】 本實施形態之肽或化合物或其藥學上容許之鹽可藉由依據各肽或化合物或各鹽設為適當之形態，而成為癌之細胞性免疫療法中之CTL誘導劑之有效成分、癌症疫苗之有效成分或/及醫藥組合物之有效成分。

【0069】 本實施形態之醫藥組合物、肽或化合物或其藥學上容許之鹽以肽或化合物之細胞性免疫有效成立之方式，與藥學上容許之載體例如適當之佐劑一起投予。又，藉由同樣之理由，本實施形態之醫藥組合物可包含藥學上容許之載體例如適當之佐劑。作為佐劑，可列舉：沈澱性佐劑及油性佐劑等。沈澱性佐劑表示肽吸附之無機物之懸浮劑。作為沈澱性佐劑，具體而言，可列舉：氫氧化鈉、氫氧化鋁(明礬，Alum)、磷酸鈣、磷酸鋁、明礬、Pepes、羧基乙烯聚合物等。油性佐劑表示以礦物油包住包含肽之水溶液製作微胞並乳化之油乳劑。作為油性佐劑，具體而言，可列舉：流動對翼、羊毛脂、弗氏佐劑(完全弗氏佐劑、不完全弗氏佐劑)、Montanide、W/O乳液等。又，例如，作為佐劑，可應用文獻(Clin. Microbiol. Rev., 7: 277-289, 1994)中記載者等，具體而言，可列舉：源自菌體成分、GM-CSF、介白素-2、介白素-7或介白素-12等細胞激素、源自植物成分、源自海洋生物成分、如氫氧化鋁之礦物凝膠、如溶血卵磷

脂、普朗尼克多元醇之界面活性劑、聚陰離子、肽、或油乳濁液(乳液製劑)等。作為源自菌體成分，可列舉：脂質A(lipid A)、作為其誘導體之單磷醯脂質A(monophosphoryl lipid A)、細菌(可列舉BCG菌等之分枝桿菌屬細菌)之死菌、源自細菌之蛋白質、聚核苷酸、弗氏不完全佐劑(Freund's Incomplete Adjuvant)、弗氏完全佐劑(Freund's Complete Adjuvant)、細胞壁骨格成分(例如可列舉BCG-CWS等)、海藻糖二黴菌酸酯(TDM)等。

【0070】 又，本實施形態之肽或化合物亦可製成脂質體製劑、與直徑數 μm 之珠結合之粒子狀之製劑、使脂質結合之製劑、W/O乳液製劑等而投予。

【0071】 進而，本實施形態之肽或化合物(偶聯物體)可與MHC II類限制性WT1肽(即輔助肽)共同投予。作為共同投予之方法，亦可將偶聯物體與輔助肽個別投予，但更佳為一個醫藥組合物之中包含偶聯物體及輔助肽之混合製劑(混合劑、混合)。本混合製劑係包含可產生MHC I類限制性WT1肽(即殺手肽)之偶聯物體及MHC II類限制性WT1肽(即輔助肽)者。藉此，作為癌症免疫療法中之癌症疫苗，藉由投予含有輔助肽之本混合製劑，亦可活化對包含CTL之其他T細胞之功能亢進重要之輔助T細胞(helper T cell)，可提高偶聯物體之功能・藥效(細胞性免疫能等)。

【0072】 本實施形態之選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象的方法(以下，亦稱為「本實施形態之選擇方法」)中，可基於選自由以下之(1)～(6)所組成之群中之1個或2個以上之組合，提供可期待效果之對象之指標。亦可藉由提供可期待醫藥組合物之效果之對象之指標，而預測對象對於醫藥組合物之應答

- (1)TP53基因及/或BCOR基因中之變異
- (2)WT1基因之mRNA表現量
- (3)基於修訂IPSS(IPSS-R)之核型
- (4)有無增加WT1抗原肽特異性CD8 T細胞
- (5)有無延遲型過敏反應
- (6)骨髓胚細胞之比率之變化

【0073】 於基於選自由(1)～(6)所組成之群中之2個以上之組合，提供可期待效果之對象之指標之情形時，實施之順序並不限於上述順序。業者可適當設定選拔之效率、對象之狀態或負擔等，適宜設定實施之步驟及順序。又，例如亦可自疾病、病狀、基因組資訊、對於治療之風險要因及檢查資料等關於患者之治療之大資料，藉由人工智能、機械學習、或/及統計學方法等而推測有效之組合而選擇。例如，亦可先實施基於無需投予醫藥組合物或肽之選自(1)～(3)中之1個以上的選拔，根據其結果，選取可期待醫藥組合物之效果之對象後，實施基於必須投予醫藥組合物或肽之選自(4)～(6)中之1個以上的選拔，藉此選擇可期待醫藥組合物之對象。又，例如，亦可相反先實施基於選自(4)～(6)中之1個以上之選拔，根據其結果，選擇可期待醫藥組合物之效果之對象後，實施基於選自(1)～(3)中之1個以上的選拔。進而，例如於已確定對象之基於IPSS-R之核型的情形時，選擇藉由基於(3)之選拔而可期待醫藥組合物之效果之對象後，亦可實施基於選自(1)～(2)及(4)～(6)中之1個以上之選拔。實施必須投予醫藥組合物或選拔肽後，實施較佳為於對相同對象以未投予醫藥組合物或肽而實施之選拔之情形時，亦可經過特定之期間，充分減少投予醫藥組合物或肽之影響而進行。

【0074】 本實施形態中之試樣只要為可自對象採取者，則無特別限定，例如可列舉：血液、淋巴液、腹水、胸水、痰、髓液(腦脊髓液)、淚液、鼻涕、唾液、尿、陰道液、精液及關節液等體液、黏膜、細胞、組織、以及細胞或組織之培養物等。血液包含血漿、血清、間隙液。細胞為紅血球、白血球、血小板、造血幹細胞、骨髓血、骨髓胚細胞等血液細胞、血液循環腫瘤細胞、白血病細胞、伴隨異形成之胚細胞、腦腫瘤、大腸癌細胞、肺癌細胞、乳癌細胞、子宮癌細胞、胃癌細胞、肝癌細胞、前列腺癌細胞、腎癌細胞、胰腺癌細胞、肉瘤細胞、惡性間皮瘤細胞、淋巴瘤細胞等惡性腫瘤(癌)細胞。將包含癌之組織稱為癌組織。

【0075】 試樣可基於該領域之公知之方法由對象採取。例如，只要為血液或淋巴液，則可藉由公知之採血方法而採取。例如，只要為細胞或組織，可藉由穿刺、穿刺吸引、摩擦、腹腔洗淨、針刺活檢及外科活檢等公知之方法而採取。本實施形態中之試樣可選自由體液、黏膜、細胞、組織及細胞或組織之培養物以及該等之組合所組成之群中，可選自由血液、髓液、血液細胞、癌細胞、癌組織及細胞或癌組織之培養物以及該等之組合所組成之群中，可選自由血液、髓液、癌細胞、癌組織及癌細胞或癌組織之培養物以及該等之組合所組成之群中，可為血液或髓液。

【0076】 作為用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果，亦存在因癌之種類及對象之狀態等不同之情形，例如只要為存活時間之延長、骨髓胚細胞之穩定化、癌細胞之減少、轉移之預防及發展之延遲(骨髓化生不良症候群(MDS)患者，則可列舉急性骨髓性白血病(AML)過渡期之延長)等。可期待醫藥組合物之效果之對象例如包含醫藥組合物起效之可能性較高之對象、藉由醫藥組合物之投予而存活時間延長之可能性較高之對象

等。

【0077】 所謂「WT1抗原肽特異性免疫反應」係由WT1抗原肽之授予等特異性誘導之免疫反應。誘導「WT1抗原肽特異性免疫反應」例如可後述藉由HLA四聚物檢定之判定結果為陽性且/或延遲性過敏反應為陽性等而確認。

【0078】 (1)TP53基因及/或BCOR基因中之變異

TP53基因係編碼包含393胺基酸之核內蛋白質p53之癌抑制基因。BCOR基因係BCL6之輔抑制因子，與轉錄因子結合，係特異性阻礙基因表現之基因。報告有任一者均為預後不良因子。

【0079】 於本說明書中，所謂TP53基因及/或BCOR基因中之變異意指TP53基因及BCOR基因之兩者中之變異、TP53基因中之變異、或BCOR基因中之變異。TP53基因及/或BCOR基因中之變異可為對於各個鹼序列，核苷酸鹼之置換、缺失、插入或該等之組合。TP53基因及/或BCOR基因中之變異可為1～20個、1～10個、1～8個、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個或1個之核苷酸鹼之置換、缺失、插入或該等之組合。

【0080】 於本說明書中，所謂TP53野生型係指於TP53基因不存在變異之情形，或TP53基因即便存在變異亦失去本來之功能或不伴隨異常之情形(包含沉默變異及Sinonimas變異等)。所謂TP53變異型係指於TP53基因存在變異，且失去本來之功能或伴隨異常之情形。所謂BCOR野生型係指於BCOR基因不存在變異之情形，或即便於BCOR基因存在變異亦失去本來之功能或不伴隨異常之情形(包含沉默變異及Sinonimas變異等)。所謂BCOR變異型係指於BCOR基因存在變異，且失去本來之功能或伴隨

異常之情形。因此，包含TP53野生型及/或BCOR野生型於TP53或BCOR之任一者為野生型之情形，以及TP53及BCOR之兩者為野生型之情形。

【0081】 本實施形態之選擇方法包含：使用自對象採取之試樣，確定有無TP53基因及/或BCOR基因中之變異的步驟，

於對象為TP53野生型及/或BCOR野生型之情形時，提供上述對象為可期待醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

【0082】 關於對象、試樣、醫藥組合物等，如上所述。

【0083】 所謂確定有無TP53基因及/或BCOR基因中之變異的步驟係確認對象中之對應於TP53基因及/或BCOR基因之基因中，野生型之鹼序列之不同(變異)，該變異係於失去野生型具有之本來之功能的變異或伴隨異常之變異之情形時，設為「TP53變異型及/或BCOR變異型」，於未確認與野生型之鹼序列之不同(變異)之情形時或變異未對各基因之轉錄量及各基因編碼之蛋白質之功能產生變化之變異(包含沉默變異及Sinonimas變異等)之情形時，係確定為「TP53野生型及BCOR野生型」之步驟。與野生型之鹼序列之不同(變異)可藉由將對象之對應於TP53基因及/或BCOR基因之基因之鹼序列與野生型TP53基因及/或BCOR基因比較而檢測。對象之對應於TP53基因及/或BCOR基因之基因之鹼序列之確定及與野生型鹼序列之比較可藉由業者公知之方法進行。例如，可自試樣藉由常法提取DNA，藉由次世代序列法(NGS)等確定各基因之序列，與對應之野生型基因序列比較，藉此確定有無變異。又，例如，即便不藉由變異確定鹼序列，亦可藉由PCR-RFLP(Restriction Fragment Length Polymorphism，限制酵素片段長多型)法確定有無變異。又，例如亦可使用市售之DNA變異/多型檢測套組進行。

【0084】 本實施形態之選擇方法例如可包含確定有無TP53基因及BCOR基因中之變異的步驟，其結果，於TP53野生型之情形時，可包含提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟，於BCOR野生型之情形時，可包含提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟，於TP53野生型及BCOR野生型之情形時，可包含提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

【0085】 又，本實施形態之選擇方法例如可包含確定有無TP53基因中之變異的步驟，其結果，於TP53野生型之情形時，可包含提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟。同樣本實施形態之選擇方法例如可包含確定有無BCOR基因中之變異的步驟，其結果，於BCOR野生型之情形時，可包含提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟。

【0086】 本實施形態之選擇方法例如可為相反於TP53變異型及/或BCOR變異型之情形時，提供該對象並非可期待醫藥組合物之效果之對象之指標者。

【0087】 於不失去本來之功能或不伴隨異常之情形時意指各基因與野生型相同或實質上相同(包含沉默變異及Sinonimas變異等)。

【0088】 如此，TP53基因及/或BCOR基因可用作提供是否為可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之指標之標記。

【0089】 (2)WT1基因之mRNA表現量

本發明於其他形態中，提供一種基於WT1基因之mRNA表現量，選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果的對象之方法。

【0090】 本實施形態之選擇方法包含：使用自對象採取之試樣，確

定WT1基因之mRNA表現量之步驟，

於WT1基因之mRNA表現量為未達基準值或基準值以下之情形時，其對象為可期待醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

【0091】 確定WT1基因之mRNA表現量之步驟可藉由定量PCR等業者公知之方法而實施。又，例如亦可使用WT1 mRNA測定套組II「大塚」(大塚製藥股份有限公司)等市售之套組進行。例如，可自試樣提取RNA，使用對WT1特異之底塗劑，藉由即時PCR裝置等進行RT-PCR等定量PCR反應，基於標準曲線，算出管家基因(GAPDH，β-肌動蛋白等)之mRNA之測定值作為WT1 mRNA及內在性對照。其後，例如，可如以下之式(數1)所示，將WT1 mRNA測定值除以管家基因之mRNA測定值之值(管家基因之mRNA每1複製之WT1 mRNA複製數)乘以健康成人之每1 μg RNA之管家基因之平均mRNA複製數(管家基因之mRNA表現量)而算出WT1 mRNA表現量(複製/μg RNA)。因此，WT1 mRNA表現量(複製/μg RNA)亦可為藉由以下之式(數1)而算出之值。

[數1]

$$\text{WT1 mRNA表現量 (複製/μg RNA)} = \frac{\text{WT1 mRNA測定值(複製/mL)}}{\text{管家基因之mRNA測定值 (複製/mL)}} \times \frac{\text{健康成人之每1 μg RNA之管家基因之平均mRNA測定值 (複製/μg RNA)}}{1}$$

【0092】 於使用GAPDH作為管家基因之情形時，可例如自試樣提取RNA，使用對WT1特異性之底塗劑，藉由即時PCR裝置等進行RT-PCR等定量PCR反應，基於標準曲線，算出WT1 mRNA及GAPDH mRNA之測定值。其後，例如，可如以下之式所示，WT1 mRNA測定值除以GAPDH mRNA測定值之值(GAPDH mRNA每1複製之WT1 mRNA複製數)乘以健康成人之每1 μg RNA之平均GAPDH mRNA複製數(GAPDH

mRNA表現量)而算出WT1 mRNA表現量(複製/ μg RNA)。因此，WT1 mRNA表現量(複製/ μg RNA)亦可藉由設為藉由以下之式(數2)而算出之值。再者， 2.7×10^7 (複製/ μg RNA)係健康成人每1 μg RNA之平均GAPDH mRNA測定值。

[數2]

$$\frac{\text{WT1 mRNA表現量 (複製/}\mu\text{g RNA)}}{\text{WT1 mRNA測定值(複製/mL)}} = \frac{\text{WT1 mRNA測定值(複製/mL)}}{\text{GAPDH mRNA測定值(複製/mL)}} \times 2.7 \times 10^7 (\text{複製/}\mu\text{g RNA})$$

【0093】 又，WT1 mRNA表現量(複製/ μg RNA)亦可依據WT1 mRNA測定套組II「大塚」(大塚製藥股份有限公司)及附屬之協定，設為藉由上述式(數2)而算出之值。

【0094】 本實施形態之選擇方法中，於WT1基因之mRNA表現量為未達基準值或基準值以下之情形時，可提供該對象為可期待醫藥組合物之效果之對象之指標。WT1基因之mRNA表現量之基準值例如可為50～100000(複製/ μg RNA)間之值，可為100～50000(複製/ μg RNA)間之值，可為1000～20000(複製/ μg RNA)間之值，可為2000～10000(複製/ μg RNA)間之值，可為3000～10000(複製/ μg RNA)間之值，可為4000～10000(複製/ μg RNA)間之值。又，WT1基因之mRNA表現量之基準值例如可為50(複製/ μg RNA)以上之值、100(複製/ μg RNA)以上之值、250(複製/ μg RNA)以上之值、500(複製/ μg RNA)以上之值、750(複製/ μg RNA)以上之值、1000(複製/ μg RNA)以上之值、1000(複製/ μg RNA)以上之值、1250(複製/ μg RNA)以上之值、1500(複製/ μg RNA)以上之值、1750(複製/ μg RNA)以上之值、2000(複製/ μg RNA)以上、2250(複製/ μg RNA)以上之值、2500(複製/ μg RNA)以上之值、2750(複製/ μg RNA)以上之值、3000(複製/ μg RNA)以上之值、3250(複製/ μg RNA)以上之值、

3500(複製/ μg RNA)以上之值、3750(複製/ μg RNA)以上之值、4000(複製/ μg RNA)以上之值、15000(複製/ μg RNA)以下之值、14000(複製/ μg RNA)以下之值、13000(複製/ μg RNA)以下之值、12000(複製/ μg RNA)以下之值、11000(複製/ μg RNA)以下之值、10000(複製/ μg RNA)以下之值，可為50(複製/ μg RNA)、100(複製/ μg RNA)、250(複製/ μg RNA)、500(複製/ μg RNA)、750(複製/ μg RNA)、1000(複製/ μg RNA)、1000(複製/ μg RNA)、1250(複製/ μg RNA)、1500(複製/ μg RNA)、1750(複製/ μg RNA)、2000(複製/ μg RNA)、2250(複製/ μg RNA)、2500(複製/ μg RNA)、2750(複製/ μg RNA)、3000(複製/ μg RNA)、3250(複製/ μg RNA)、3500(複製/ μg RNA)、3750(複製/ μg RNA)以上、4000(複製/ μg RNA)、15000(複製/ μg RNA)、14000(複製/ μg RNA)、13000(複製/ μg RNA)、12000(複製/ μg RNA)、11000(複製/ μg RNA)、10000(複製/ μg RNA)。本實施形態之選擇方法中，例如於WT1基因之mRNA表現量未達4000(複製/ μg RNA)或4000(複製/ μg RNA)以下之情形時，可為提供該對象為可期待醫藥組合物之效果之對象之指標者，於WT1基因之mRNA表現量未達10000(複製/ μg RNA)或10000(複製/ μg RNA)以下之情形時，可為提供該對象為可期待醫藥組合物之效果之對象之指標者。本實施形態之選擇方法中，於WT1基因之mRNA表現量未達4000～10000(複製/ μg RNA)間之值或4000～10000(複製/ μg RNA)以下之情形時，較佳為提供該對象為可期待醫藥組合物之效果之對象之指標者。

【0095】 於對象為骨髓化生不良症候群(MDS)患者之情形時，較佳為WT1基因之mRNA表現量之基準值為100000(複製/ μg RNA)以下之值，更佳為4000～10000(複製/ μg RNA)間之值，進而較佳為10000(複製/ μg

RNA)以下之值。於自對象採取之試樣中之WT1基因之mRNA表現量未達上述基準值或上述基準值以下之情形時，存在OS變長之傾向。

【0096】 如此，WT1基因可用作用以提供是否為可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之指標的標記。

【0097】 (3)基於修訂IPSS(IPSS-R)之核型

本發明於其他形態中，根據基於修訂IPSS(IPSS-R)之核型，提供選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象的方法。

【0098】 本實施形態之選擇方法包含：於對象之基於修訂IPSS(IPSS-R，“Greenberg et al., Blood 120, no.12, p2454-2465(2012)”)之核型為非常差以外之情形時，提供該對象為可期待醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。本實施形態之選擇方法可包含：於該步驟之前，使用自對象採取之試樣，確定對象之基於IPSS-R之核型步驟。

【0099】 基於IPSS-R之核型可藉由G分染法及Q分染法等業者公知之方法分析而確定。於對象之基於IPSS-R之核型為非常差以外之情形時，提供該對象為可期待醫藥組合物之效果之對象之指標。本實施形態之選擇方法例如於對象之基於IPSS-R之核型為好/非常好、中間或差之情形時，可提供該對象為可期待醫藥組合物之效果之對象之指標，於中間或差之情形時，可提供該對象為可期待醫藥組合物之效果之對象之指標，於差之情形時，可提供該對象為可期待醫藥組合物之效果之對象之指標，於好/非常好之情形時，可提供該對象為可期待醫藥組合物之效果之對象之指標，於好/非常好或中間之情形時，可提供該對象為可期待醫藥組合物之效果之對象之指標。又，於對象之基於IPSS-R之核型為非常差之情形

時，可提供該對象並非可期待醫藥組合物之效果之指標。

【0100】 (4)有無增加WT1抗原肽特異性CD8 T細胞

本發明於其他形態中，根據有無增加WT1抗原肽特異性CD8 T細胞，提供選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象的方法。

【0101】 本實施形態之選擇方法包含：使用自投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽之對象採取的試樣，檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟，

與自投予前之對象採取之試樣比較，於上述WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加之情形時，提供對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。關於對象、試樣、醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽等，如上所述。

【0102】 WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之檢測例如可藉由利用HLA單體法、HLA二聚物法、HLA四聚物法(Int. J. Cancer: 100, 565-570 (2002))、HLA五聚物法、HLA聚糖酐法、酶聯免疫斑點測定法、即時RT-PCR法及極限稀釋法(Nat. Med.: 4, 321-327(1998))測定WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之存在或細胞數而確認。因此，檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟可為測定WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之存在或細胞數之步驟。WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之檢測較佳為藉由HLA四聚物法而測定。HLA四聚物係藉由將HLA α 鏈及 β 2微球蛋白與肽締合而成之複合體(HLA單體)生物素化，與螢光標記之抗生物素蛋白結合而4聚物化而製作。可藉由利用HLA四聚物對WT1抗原肽特異性CD8 T細胞進行染色，利用流式細胞儀分析而測定WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之存在或細胞數。

HLA單體法、HLA二聚物法、HLA五聚物法及HLA聚糖酐法亦可基於同樣之原理而測定WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之存在或細胞數。

【0103】 檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟可藉由如下方式而實施：使WT1肽與HLA分子之複合體與上述試樣反應，調查識別上述試樣所含之上述複合體的WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之存在或細胞數。WT1肽與HLA分子之複合體例如可選自由HLA單體、HLA二聚物、HLA四聚物、HLA五聚物及HLA聚糖酐所組成之群。此處，HLA分子較佳為與對象之HLA相容。HLA分子例如可為HLA-A24抗原或HLA-A2抗原。檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟可包含利用流式細胞儀法進行分析。

【0104】 又，調查識別上述試樣所含之上述複合體的WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之存在或細胞數，例如可藉由測定HLA四聚物結合細胞相對於CD8陽性或CD8/CD3陽性之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之比率而進行。

【0105】 與HLA四聚物結合之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之存在或細胞數例如可藉由測定HLA四聚物結合細胞相對於CD8陽性細胞、或CD8/CD3陽性細胞之之比率而求出。

【0106】 此處，CD8陽性細胞例如可使用螢光標記之小鼠抗人CD8單株抗體進行標記・檢測。又，CD3陽性細胞可使用螢光標記之小鼠抗人CD3單株抗體進行標記・檢測。

【0107】 此處使用之螢光色素必須使用與HLA四聚物中使用之螢光色素不同者。即，於使用PE標記之HLA四聚物之情形時，必須區別螢光色素以使用FITC標記之小鼠抗人CD8單株抗體、及PerCP標記之小鼠抗人

CD3單株抗體。

【0108】 具體之操作於測定HLA四聚物結合細胞相對於CD8陽性細胞之比率之情形時，例如使PE標記HLA四聚物與活體試樣接觸後，進而添加FITC標記小鼠抗人CD8單株抗體使其反應，利用流式細胞儀或螢光顯微鏡分析染色之細胞。可選擇CD8陽性細胞(CD8⁺)，將其中之四聚物陽性細胞(CD8⁺四聚物⁺)之比率設為WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之比率(以下)：

$$\text{WT1抗原肽特異性CD8 T細胞(\%)} = (\text{CD8}^+\text{四聚物}^+\text{細胞數}/\text{CD8}^+\text{細胞數}) \times 100。$$

【0109】 又，於測定HLA四聚物結合細胞相對於CD3陽性及CD8陽性細胞之比率之情形時，例如使PE標記HLA四聚物與活體試樣接觸後，進而添加FITC標記小鼠抗人CD8單株抗體及PerCP標記小鼠抗人CD3抗體，使其反應，利用流式細胞儀或螢光顯微鏡分析染色之細胞。可選擇CD3陽性及CD8陽性細胞(CD3⁺CD8⁺)，將其中之四聚物陽性細胞(CD3⁺CD8⁺四聚物⁺)之比率設為WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之比率(以下)：

$$\text{WT1抗原肽特異性CD8 T細胞(\%)} = (\text{CD3}^+\text{CD8}^+\text{四聚物}^+\text{細胞數}/\text{CD3}^+\text{CD8}^+\text{細胞數}) \times 100。$$

【0110】 本實施形態之選擇方法包含：與自投予前之對象採取之試樣比較，於WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加之情形時，提供對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。自投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽前之對象採取之試樣係與自投予後之對象採取之試樣同種。例如，於自投予前之對象採取之試樣為血液之情形時，自投予後之

對象採取之試樣亦為血液。試樣之採取之時機可適宜設定，例如可使用接近投予後、剛投予後～12個月、剛投予後～6個月、剛投予後～3個月、剛投予後～2個月、剛投予後～1個月、剛投予後～4週、剛投予後～3週、剛投予後～2週、剛投予後～1週、剛投予後～3天或剛投予後～1天採取之試樣。又，例如，可為剛投予後以後及/或12個月以內，例如可使用投予後未達1天、3天、1週、2週、3週、4週、1個月、2個月、3個月或6個月或1天、3天、1週、2週、3週、4週、1個月、2個月、3個月或6個月以內而採取之試樣。又，例如，可使用投予後1天、3天、1週、2週、3週、4週、1個月、2個月、3個月或6個月以上或超過1天、3天、1週、2週、3週、4週、1個月、2個月、3個月或6個月而採取之試樣。投予次數並無特別限制，可進行1次～1000次、1次～100次、1次～50次、1次～10次、1次～5次、1次～3次、1次～2次或1次。投予次數例如可為1次以上或未達1000次，可為未達100次、50次、10次、5次、4次、3次或2次或100次、50次、10次、5次、4次、3次或2次以內，可為100次、50次、10次、5次、4次、3次或2次以上或超過100次、50次、10次、5次、4次、3次或2次。

【0111】 於WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加之情形時，亦包含未檢測自投予前之對象採取之試樣中之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞，檢測自投予後之對象採取之試樣中WT1抗原肽特異性CD8 T細胞的情形。

【0112】 例如，於自投予後之對象採取之試樣中之CD8 T細胞中之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之比率(陽性率)，與自投予前之對象採取之試樣中之CD8 T細胞中之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之比率(陽性率)比較，於增加特定之比率以上之情形時，可增加WT1抗原肽特異性CD8 T細

胞。又，例如，

(a)於未檢測自投予前之對象採取之試樣中之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞，檢測到自投予後之對象採取之試樣中WT1抗原肽特異性CD8 T細胞，其比率(陽性率)為基準值以上之情形，及/或

(b)於自投予後之對象採取之試樣中之CD8 T細胞中之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之比率(陽性率)，與自投予前之對象採取之試樣中之CD8 T細胞中之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之比率(陽性率)比較，為特定之比率以上之情形時，可增加WT1抗原肽特異性CD8 T細胞。

【0113】 關於(a)

於未檢測到(不存在)自投予前之對象採取之試樣中之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之情形時，無法算出與自投予後之對象採取之試樣中之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之細胞數比較的倍率。於該情形時，例如只要為預先設定之基準值以上，則可判斷為WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加之(陽性)。例如，只要為業者，以已進行之試驗之結果等為參考，設定WT1抗原肽特異性CD8 T細胞判斷為陽性之範圍，關於其範圍所含之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之數，可適宜設定成為判斷為WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加之(陽性)的基準之值。例如，於檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟包含利用流式細胞儀法進行分析之情形時，設定CD8為陽性且WT1肽為陽性之細胞集群所包含之閾極，只要該範圍所含之自投予後之對象採取的試樣中之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞數(事件)為基準值以上，例如為1以上、2以上、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上、15以上、或20以上，則可判斷為WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加(陽性)。

【0114】 關於(b)

於檢測到自投予前之對象採取之試樣中之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之情形時，自投予後之對象採取之試樣中之CD8 T細胞中之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之比率(陽性率)與自投予前之對象採取之試樣中之CD8 T細胞中之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之比率(陽性率)比較，為特定之比率以上之情形時，可判斷為WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加(陽性)。例如，只要為業者，以已進行之試驗之結果等為參考，設定將WT1抗原肽特異性CD8 T細胞判斷為陽性之範圍，關於該範圍所含之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之數之投予前後之比率，可適宜設定判斷為WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加(陽性)之基準的值。例如，於檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟包含利用流式細胞儀法進行分析的情形時，設定CD8為陽性且WT1四聚物為陽性之細胞集群所包含的閾極，該範圍所含之自投予後之對象採取之試樣中之投予後之CD8 T細胞中之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞比率(陽性率)與投予前比較，為維持之比率以上之情形時，可判斷為WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加(陽性)。又，於維持之比率以下之情形時，可判斷為WT1抗原肽特異性CD8 T細胞減少之(陰性)。維持之比率例如可設定為超過0.1～未達5.0倍、超過0.5～未達2.0倍、超過0.8～未達1.2倍、超過0.9～未達1.1倍或1.0倍等。維持之比率例如可為0.01、0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95或1.0以上或超過0.01、0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95或1.0，或可為未達5.0倍、4.5倍、4.0倍、3.5倍、3.0倍、2.5倍、2.0倍、1.8倍、1.5倍、1.4

倍、1.3倍、1.2倍、1.1倍或1.0倍或5.0倍、4.5倍、4.0倍、3.5倍、3.0倍、2.5倍、2.0倍、1.8倍、1.5倍、1.4倍、1.3倍、1.2倍、1.1倍或1.0倍以下。

【0115】於投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽複數次之情形時，例如於各投予後之任一時間點，判定為WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加(陽性)或不變(維持)之情形時，為陽性判定或維持判定，於任一時間點中判定為WT1抗原肽特異性CD8 T細胞減少之(陰性)情形時，可為陰性判定。

【0116】如上所述，亦可基於有無增加WT1抗原肽特異性CD8 T細胞，評價用於治療或預防癌之醫藥組合物之候補物質之效果。即，本實施形態中之評價用於治療或預防癌之醫藥組合物之候補物質之效果的方法包含：使用自投予上述醫藥組合物或上述醫藥組合物所含之肽或其藥學上容許之鹽的對象採取之試樣，檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟，

包含：與自投予前之上述對象採取之試樣比較，於上述WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加之情形時，提供上述候補物質為可期待對癌之治療及預防的效果之指標的步驟。關於對象、試樣、醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽等，如上所述。

【0117】 (5)有無延遲型過敏反應

本發明於其他形態中，根據有無延遲型過敏反應，提供選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象的方法。

【0118】本實施形態之選擇方法包含：於投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽複數次之對象中，於檢測到延遲型過敏反應之情形時，提供對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。關於對

象、試樣、醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽等如上所述。

【0119】 若對投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽的對象，投予相同醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽，則存在檢測到延遲型過敏反應之情形。延遲型過敏反應(Delayed Type Hypersensitivity, DTH反應)係藉由屬於Cooms-Gell分類之IV型之細胞性免疫機序的過敏反應。有無該延遲型過敏反應可設為是否誘導WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之免疫反應之指標。

【0120】 延遲型過敏反應之試驗(DTH試驗)可藉由對投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽1次以上之對象投予相同醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽而進行。即，本實施形態之選擇方法係於投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽1次以上之對象中，投予相同醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽，於檢測到延遲型過敏反應之情形時，提供對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標者。前者之1次以上之投予可並非用於DTH試驗之投予，後者之相同醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽之投予相當於用於DTH試驗之投予。此處，相同醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽只要實質上相同，例如於投予1次以上之醫藥組合物為混合2種以上之肽之疫苗之情形時，無妨將DTH試驗中2種以上之肽分別投予而試驗。例如，投予1次以上之醫藥組合物於含有包含RMFPNAPYL(序列編號：2)之胺基酸序列之肽、包含C-CYTWNQMNL(序列編號：10)之胺基酸序列之肽、及包含WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)之胺基酸序列之肽之情形時，可藉由分別投予含有RMFPNAPYL(序列編號：2)之胺基酸序列之肽及含有C-CYTWNQMNL(序列編號：10)之胺基酸序列之肽，及含有C-

CYTWNQMNL(序列編號：10)之胺基酸序列之肽而進行DTH試驗。又，包含RMFPNAPYL(序列編號：2)之胺基酸序列之肽及包含C-CYTWNQMNL(序列編號：10)之胺基酸序列之肽如式3所示，可為偶聯物之形態。

【0121】於DTH試驗中，醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽通常投予至皮內。所謂對於對象最初投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽之部位，較佳為投予至不同之部位。用於DTH試驗之投予後之判定之時機可由業者適宜設定，例如可於接近投予後1小時～1週後、12小時～5天後、1天後～3天後或2天後進行。又，例如可為剛投予後以後及/或1週以內，例如可為投予後未達1天、2天、3天、4天、5天或6天或1天、2天、3天、4天、5天或6天以內，可為投予後1天、2天、3天、4天、5天或6天以上或超過1天、2天、3天、4天、5天或6天。又，DTH試驗較佳為於不同時機進行複數次，藉由結果之平均值判定有無延遲型過敏反應。DTH試驗之次數例如可為2次以上及/或20次以內，例如可為未達2次、3次、4次、5次、7次、10次、15次或20次或2次、3次、4次、5次、7次、10次、15次或20次以內，例如可為2次、3次、4次、5次、7次、10次或15次以上或超過2次、3次、4次、5次、7次、10次或15次。只要為業者，可適宜設定為檢測延遲型過敏反應充分之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽之投予量。

【0122】關於判定是否檢測DTH試驗中之延遲型過敏反應(有無延遲型過敏反應)，例如於投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽1次以上之對象中，將投予用於DTH試驗之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽的部位中之反應，與上述對象中之未投予用於DTH試驗之上述醫藥組合

物或者上述肽或其藥學上容許之鹽的部位中之反應比較，於投予之部位中之反應與未投予之部位中之反應之差為基準值以上之情形時，可檢測到延遲型過敏反應(有延遲型過敏反應)。所謂對象中之未投予上述醫藥組合物或者上述肽或其藥學上容許之鹽的部位可為根據投予之醫藥組合物或上述肽或其藥學上容許之鹽，完全未投予任何之部位，可為僅投予醫藥組合物中之肽或其藥學上容許之鹽以外之載體及溶劑等(媒劑)之部位。

【0123】 又，投予部位與未投予之部位之反應之差例如可自投予部位與未投予之部位(對照)之發紅長徑之差而導出。只要為業者，則可適宜設定WT1抗原肽特異性免疫反應判定為陽性之基準值，例如，於投予部位相對於未投予之部位之皮膚中之發紅長徑為+0.1 mm~100 mm間之值以上之情形時，可檢測到延遲型過敏反應，於+0.5 mm~50 mm間之值以上之情形時，可檢測到延遲型過敏反應，於+1 mm~10 mm間之值以上之情形時，可檢測到延遲型過敏反應，於2 mm以上之情形時，可檢測到延遲型過敏反應。若為其以上，則檢測到延遲型過敏反應之上述發紅長徑之範圍之下限值可為0.1 mm、0.2 mm、0.3 mm、0.4 mm、0.5 mm、0.6 mm、0.7 mm、0.8 mm、0.9 mm、1.0 mm，上限值可為100 mm、90 mm、80 mm、70 mm、60 mm、50 mm、40 mm、30 mm、20 mm、15 mm、10 mm。亦可預先設定對應於投予部位對於未投予之部位之皮膚中之發紅長徑的得分，藉由得分判定有無延遲型過敏反應。例如，亦可將發紅長徑未達2 mm設定為得分0、將2 mm以上未達5 mm設定為得分+/-、將5 mm以上未達10 mm設定為得分1、將10 mm以上未達15 mm設定為得分2、將15 mm以上設定為得分3。上述判定時，可使用投予複數次後之對象中之得分之平均，亦可使用投予後之對象中之最大之得分。

【0124】 如上所述，亦可根據有無延遲型過敏反應，評價用於治療或預防癌之醫藥組合物之候補物質之效果。即，本實施形態中之評價用於治療或預防癌之醫藥組合物之候補物質之效果的方法包含：於投予醫藥組合物或上述醫藥組合物所含之肽或其藥學上容許之鹽複數次的對象中，於檢測到延遲型過敏反應之情形時，提供醫藥組合物之候補物質為可期待對於癌之治療及預防之效果之指標的步驟。

【0125】 包含：於投予上述醫藥組合物或上述醫藥組合物所含之肽或其藥學上容許之鹽複數次之對象中，於檢測到延遲型過敏反應之情形時，提供可期待上述候補物質對於癌之治療及預防之效果之指標的步驟。關於對象、試樣、醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽等，如上所述。

【0126】 (6)骨髓胚細胞之比率之變化

本實施形態之選擇方法包含：於將自投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽之對象採取的試樣中之骨髓胚細胞之比率，除以自投予上述醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽前之對象採取的試樣中之骨髓胚細胞之比率之值為未達基準值或基準值以下之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標之步驟。關於對象、試樣、醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽等，如上所述。

【0127】 可認為骨髓液等之試樣中之骨髓胚細胞之比率之投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽前後之變化越小，則骨髓胚細胞越穩定化。例如，於將醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽之投予後之對象中之骨髓胚細胞之比率，除以投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽前之對象中之骨髓胚細胞之比率的比率(以下，亦稱為骨髓胚細胞之變化率)為0%～300%以下、0%～200%以下、0%～150%以下、0%～100%以

下、0%~50%以下之情形時，可提供對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標。此處，骨髓胚細胞之變化率例如可為0%以上或未達300%或300%以下，例如可為50%、100%、150%、200%或250%以上或超過50%、100%、150%、200%或250%，可為未達50%、100%、150%、200%或250%或50%、100%、150%、200%或250%以下。

【0128】又，例如，可根據自1時間點至數時間點之骨髓胚細胞之變化率之平均，判斷為未達上述基準值或上述基準值以下，或可根據自1時間點至數時間點之骨髓胚細胞之變化率之最大值，判斷為未達上述基準值或上述基準值以下，例如於未達上述基準值或上述基準值以下且推移2時間點以上之情形時，可判斷為未達上述基準值或上述基準值以下。上述時間點意指投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽後之骨髓胚細胞之比率之測定時機。骨髓胚細胞之比率之測定時機例如可為每1天~365天、每1天~180天、每1天~90天、每1天~60天、每1天~30天、每1天~4週。測定時機例如可為每1天以上或未達365天，可為每180天、90天、60天、30天、4週、3週、2週、1週、3天或1天以上或超過每180天、90天、60天、30天、4週、3週、2週、1週、3天或1天，可為未達180天、90天、60天、30天、4週、3週、2週、1週或3天或180天、90天、60天、30天、4週、3週、2週、1週或3天以下。又，例如於直至治療後100天之骨髓胚細胞之變化率為150%以下，且推移2時間點以上之情形時，可判斷骨髓胚細胞之變化率為150%以下。

【0129】(7)性別差異

本實施形態之選擇方法可進而包含：可根據選自由上述(1)~(6)所組成之群中之1個或2個以上之組合，提供可期待效果之對象之指標，但於對

象之性別為雄性(於對象為人類之情形時為男性)之情形時，提供可期待對象為上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

【0130】 (癌之治療或預防方法)

本實施形態之癌之治療或預防方法包含：藉由上述選擇方法，選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象的步驟，及對選擇之對象投予醫藥組合物之步驟。

【0131】 本實施形態之癌之治療或預防方法包含：藉由基於上述選自由(1)～(6)所組成之群中之1個或2個以上之組合的選擇方法，確定投予用於治療或預防癌之醫藥組合物之對象，投予該醫藥組合物。又，本實施形態之癌之治療或預防方法包含：藉由基於選自由上述(1)～(6)所組成之群中之1個或2個以上之組合之選擇方法，確定是否對於對象投予用於治療或預防癌之醫藥組合物，對於對象投予該醫藥組合物。因此，本實施形態之癌之治療或預防方法例如包含如(1)所述，確定有無TP53基因及/或BCOR基因中之變異，對於TP53野生型及/或BCOR野生型之對象投予用於治療或預防癌之醫藥組合物。本實施形態之癌之治療或預防方法例如如(2)所述，包含確定WT1基因之mRNA表現量，對於WT1基因之mRNA表現量為未達基準值或基準值以下之對象，投予用於治療或預防癌之醫藥組合物。本實施形態之癌之治療或預防方法例如如(3)所述，對於基於IPSS-R之核型為非常差以外之對象，投予用於治療或預防癌之醫藥組合物。本實施形態之癌之治療或預防方法例如如(4)所述，包含使用自投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽之對象採取之試樣，檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞，與自投予前之對象採取之試樣比較，對於上述WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加之對象，投予該醫藥組合物。本實施形態之癌之治

療或預防方法例如如(5)所述，包含藉由投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽複數次，而對於檢測到延遲型過敏反應之對象，投予該醫藥組合物。本實施形態之癌之治療或預防方法例如如(6)所述，包含對投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽後之骨髓胚細胞之比率，除以投予上述醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽前之骨髓胚細胞之比率的值為未達基準值或基準值以下之對象，投予該醫藥組合物。

【0132】 本實施形態之癌之治療或預防方法中之製劑中之本實施形態之醫藥組合物之投予量可根據治療目的之疾病、患者之年齡、體重等而適宜調整，可為0.0001 mg～1000 mg，可為0.001 mg～1000 mg，可為0.1 mg～10 mg。例如，1次之投予量可為1.75 mg～17.5 mg、3.5 mg～10.5 mg或10.5 mg。又，1次之投予量可為0.0001 mg以上、0.0005 mg以上、0.001 mg以上、0.005 mg以上、0.01 mg以上、0.05 mg以上、0.1 mg以上、0.25 mg以上、0.5 mg以上、0.75 mg以上、1.0 mg以上、1.25 mg以上、1.5 mg以上、1.75 mg以上、2.0 mg以上、2.25 mg以上、2.5 mg以上、2.75 mg以上、3.0 mg以上、3.25 mg以上、3.5 mg以上、3.75 mg以上、4.0 mg以上、4.25 mg以上、5.5 mg以上、5.75 mg以上、6.0 mg以上，可為1000 mg以下、750 mg以下、500 mg以下、250 mg以下、125 mg以下、100 mg以下、50 mg以下、mg以下、40 mg以下、35 mg以下、30 mg以下、25 mg以下、20 mg以下、15 mg以下、10 mg以下。

【0133】 作為投予方法，可列舉：皮內投予、皮下投予、肌肉內投予、靜脈內投予、經皮投予等。較佳為效率良好地誘導CTL之皮內投予及皮下投予。投予次數及投予間隔可藉由治療或預防目的之疾病、患者之個體差而適宜調整，通常較佳為複數次，以數天～數月投予1次。例如可每1

天～6個月投予1次，每3天～3個月投予1次，每1週～4週投予1次，每2週～4週投予1次，每6週、5週、4週、3週、2週或1週投予1次。又，最小可每1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、最大每12個月、10個月、8個月、6個月、5個月、4個月、3個月、2個月、1個月、6週、5週、4週、3週、2週、1週、6天或5天投予1次。

【0134】 上述投予之時機經過特定之期間後，例如亦可經過1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月或12個月後而變更。例如，最初之6個月間亦可每2週投予1次，1個月以後直至5個月每2週投予1次，6個月以後，每2週～4週投予1次。例如，最初之6個月亦可每2週投予，其後每2週～4週投予。

【0135】 本實施形態亦包含用於癌之治療或預防方法之醫藥組合物。關於醫藥組合物、癌之治療或預防方法等，如上所述。

【0136】 本實施形態亦包含確定投予用於治療或預防癌之醫藥組合物之對象的方法。對象可根據選自由上述(1)～(6)所組成之群中之1個或2個以上之組合而確定。上述方法例如如(1)所述，包含確定有無TP53基因及/或BCOR基因中之變異，將TP53野生型及/或BCOR野生型之對象確定為投予用於治療或預防癌之醫藥組合物之對象。又，上述方法例如如(2)所述，確定WT1基因之mRNA表現量，將WT1基因之mRNA表現量未達基準值或基準值以下之對象確定為投予用於治療或預防癌之醫藥組合物之對象。又，上述方法例如如(3)所述，包含將基於IPSS-R之核型為非常差以外之對象確定為投予用於治療或預防癌之醫藥組合物之對象。又，上述方法例如如(4)所述，包含使用自投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許

之鹽之對象採取之試樣，檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞，與自投予前之對象採取之試樣比較，將上述WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加之對象確定為投予該醫藥組合物之對象。又，上述方法例如如(5)所述，包含藉由投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽複數次，而將檢測到延遲型過敏反應之對象確定為投予該醫藥組合物之對象。又，上述方法例如如(6)所述，包含將投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽之後之骨髓胚細胞之比率，除以投予上述醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽前之骨髓胚細胞之比率的值為未達基準值或基準值以下之對象，確定為投予該醫藥組合物之對象。

【0137】 於本實施形態亦包含確定是否投予用於治療或預防癌之醫藥組合物之方法。是否投予用於治療或預防癌之醫藥組合物，可基於選自由上述(1)～(6)所組成之群中之1個或2個以上之組合而確定。上述方法例如如(1)所述，使用自對象採取之試樣，確定有無TP53基因及/或BCOR基因中之變異，於TP53野生型及BCOR野生型之情形時，將用於治療或預防癌之醫藥組合物投予至對象，於TP53變異型及/或BCOR變異型之情形時，確定不將用於治療或預防癌之醫藥組合物投予至對象。又，上述方法例如如(2)所述，包含：確定自對象採取之試樣中之WT1基因之mRNA表現量，於WT1基因之mRNA表現量為未達基準值或基準值以下之時，將用於治療或預防癌之醫藥組合物投予至對象，於WT1基因之mRNA表現量為基準值以上或超過基準值之情形時，不將用於治療或預防癌之醫藥組合物投予至對象。又，上述方法例如如(3)所述，包含：確定於對象之基於IPSS-R之核型為非常差以外之情形時，將用於治療或預防癌之醫藥組合物投予至對象，或於對象之基於IPSS-R之核型為非常差之情形時，不將

用於治療或預防癌之醫藥組合物投予至對象。又，上述方法例如如(4)所述，包含：使用自投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽之對象採取的試樣，檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞，與自投予前之對象採取之試樣比較，確定於上述WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加之情形時，將該醫藥組合物投予至對象，或於上述WT1抗原肽特異性CD8 T細胞維持或減少之情形時，不將該醫藥組合物投予至對象。又，上述方法例如如(5)所述，包含：藉由投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽複數次，而確定於對象中檢測到延遲型過敏反應之情形時，將該醫藥組合物投予至對象，或於對象中未檢測到延遲型過敏反應之情形時，不將該醫藥組合物投予至對象。又，上述方法例如如(6)所述，包含：確定於投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽後之骨髓胚細胞之比率，除以投予上述醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽前之骨髓胚細胞之比率的值為未達基準值或基準值以下之情形時，將該醫藥組合物投予至對象，或於基準值以上或超過基準值之情形時，不將該醫藥組合物投予至對象。

【0138】 本實施形態亦包含篩選應投予用於治療或預防癌之醫藥組合物之對象的方法。上述篩選可基於選自由上述(1)～(6)所組成之群中之1個或2個以上之組合而實施。上述方法例如如(1)所述，包含確定有無TP53基因及/或BCOR基因中之變異，選擇TP53野生型及/或BCOR野生型之對象。又，上述方法例如如(2)所述，包含確定WT1基因之mRNA表現量，選擇WT1基因之mRNA表現量為未達基準值或基準值以下之對象。又，上述方法例如如(3)所述，包含選擇基於IPSS-R核型為非常差以外之對象。又，上述方法例如如(4)所述，包含使用自投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽之對象採取的試樣，檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞，與

自投予前之對象採取之試樣比較，選擇上述WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加之對象。又，上述方法例如如(5)所述，包含藉由投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽複數次而選擇檢測到延遲型過敏反應之對象。又，上述方法例如如(6)所述，包含選擇投予醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽後之骨髓胚細胞之比率，除以投予上述醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽之前之骨髓胚細胞之比率的值為未達基準值或基準值以下之對象。

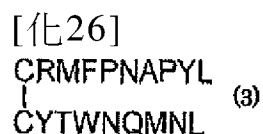
實施例

【0139】 以下，列舉實施例，詳細說明本發明，但本發明並不受該等任何限定。

【0140】 [實施例1：本實施例中之對象及WT1肽混合疫苗之效果]

以下之實施例只要無特別限制，則原則上參照取得知情同意之復發・難治性骨髓化生不良症候群(MDS)患者中之包含下述之式(3)所示之WT1殺手肽偶聯物及WAPVLDFAPPGASAYGSL(序列編號：14)所表示之WT1輔助肽的W/O乳液形態之混合疫苗(參照國際公開2014/157692號。以下，亦稱為WT1肽混合疫苗)之參加第1及2期臨床試驗的患者數為47個病例，關於其HLA型之詳細內容係HLA-A*02：01或HLA-A*02：06陽性之骨髓化生不良症候群(MDS)患者12個病例、HLA-A*24：02陽性之MDS患者28個病例、HLA-A*02：01陽性且HLA-A*24：02陽性之MDS患者5個病例、HLA-A*02：06陽性且HLA-A*24：02陽性之MDS患者2個病例。又，第1期試驗中之病例除高風險患者(H)7個病例外包含低風險患者(L)5個病例，第2期試驗中之病例係高風險患者(H)35個病例，於本實施

例中，僅以高風險患者為對象，以阿紮胞苷無效高風險患者42個病例(第1期試驗之7個病例與第2期試驗之35個病例之合計)為對象進行。再者，上述高風險患者相當於修訂IPSS(IPSS-R)中之風險分類中之中間～非常高之患者。阿紮胞苷無效高風險患者42個病例包含阿紮胞苷起效或未起效之患者40個病例，由於阿紮胞苷之副作用而無法繼續投予之病例2個病例。



(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)所表示

【0141】 於第1及2期臨床試驗中，作為疫苗誘導，每6個月、2週皮內投予(ID)上述WT1肽混合疫苗，其後繼續每2週～4週之投予直至中止投予。於第1期試驗中，組1係將投予量設為3.5 mg(WT1殺手肽偶聯物2 mg + WT1輔助肽1.5 mg)而進行，組2係將投予量設為10.5 mg(WT1殺手肽偶聯物6 mg + WT1輔助肽4.5 mg)而進行。於第2期試驗中，藉由推薦投予量10.5 mg(WT1殺手肽偶聯物6 mg + WT1輔助肽4.5 mg)進行。

【0142】 可知本試驗中之存活時間中央值(mOS)為8.6個月(90%可靠區間6.8-11.1個月)，與歷史資料(95%可靠區間5.0-7.2個月，Prebet et al., Journal of Clinical Oncology 29, no.24, p3322-3327(2011))之5.6個月相比而言，存在延長之傾向。

【0143】 〔實施例2：WT1肽疫苗之效果及核型之影響〕

將實施例1中之WT1肽混合疫苗之試驗結果與Regosertib之ONTIME試驗(第3期臨床試驗，Garcia-Manero et al., The Lancet Oncology 17, no.4, p496-508 (2016)之Table S1 “MDS cytogenetic prognosis”)中之對照(Regosertib試驗之BSC)之比較的結果示於圖1。再者，考慮Regosertib

之與第3期試驗中之患者人群之不同，以自實施例1之42個病例除去由於阿紮胞昔之副作用而無效之病例2個病例及胚細胞數<5%以下之高風險病例6個病例、及核型不明之1個病例的33個病例中實施比較。

【0144】 至於按照核型分類之mOS，於除核型非常差以外之好/非常好～差之群中，存在與Regosertib試驗之BSC比較更長之傾向，暗示mOS之延長可能是由於WT1肽混合疫苗之效果所帶來的。於核型非常差之群中，WT1肽混合疫苗投予群之mOS與Regosertib試驗之BSC同等。

【0145】 [實施例3：用以選擇可期待藉由WT1肽疫苗之治療效果之患者之基因生物標記之探索]

實施例1中所記載之高風險病例42個病例之中，關於取得知情同意之29個病例，實施與骨髓化生不良性症候群(MDS)相關之基因檢查。於29個病例中，除去由於阿紮胞昔之副作用之無效病例之1個病例，將其餘28個病例用於其後之基因分析中。於開始投予WT1肽混合疫苗之前的28天以內，自患者採取骨髓液。

【0146】 自骨髓液提取DNA及檢體之品質評價

自骨髓液0.5 mL之樣品，使用嚮導基因DNA純化套組(Promega股份有限公司)，依據本套組附屬之協定(3A Isolating Genomic DNA from whole blood)，進行DNA之提取。

【0147】 作為提取之DNA之品質評價，藉由瓊脂糖凝膠電泳，確認是否在高分子區域中可以檢測到明確之帶。又，使用Quant-iT PicoGreen dsDNA檢定套組(Life Technologies公司)，利用讀板儀測定螢光強度，根據校準曲線計算出濃度。

【0148】 藉由次世代序列法(NGS)之檢定

使用急性骨髓性白血病(AML)、骨髓化生不良性症候群(MDS)、骨髓增生性腫瘤(MPN)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓單球性白血病(CMML)、及青少年骨髓單球性白血病(JMML)等以與骨髓性惡性腫瘤相關之變異為靶之TruSight骨髓排序板塊(Illumina股份有限公司)，藉由次世代序列法(NGS)進行檢定。對於自骨髓液提取之基因組DNA，分析TruSight 骨髓排序板塊為對象之序列。使用上述板塊而擴大測定對象區域，製作基因庫後，以使用AgilentDNA1000 套組(Applied Biosystems公司)之電泳分析確認鏈長分佈，使用即時PCR裝置(應用生物系統公司)進行定量。以基因庫平均尺寸修正定量結果，算出基因庫濃度。藉由MiSeq(Illumina公司)確定鹼序列。上述板塊涵蓋了以下之表1所示之40基因。

【0149】

[表1]

CEBPA	SF3B1	ASXL1	IDH1	NOTCH1
SMC1A	ATRX	IDH2	NPM1	SMC3
BCOR	DNMT3A	NRAS	SRSF2	BCORL1
ETV6/TEL	JAK2	STAG2	BRAF	EZH2
PHF6	TET2	FBXW7	KDM6A	TP53
CBL	FLT3	KIT	PTPN11	U2AF1
CBLB	GATA1	KRAS	RAD21	WT1
GATA2	RUNX1	ZRSR2	GNAS	MPL

【0150】 生物資訊分析

對於藉由上述MiSeq(Illumina股份有限公司)確定之鹼序列，藉由使用MiSeq Reporter(Illumina股份有限公司)之生物資訊分析而分析基因變異。

【0151】 結果

將基因變異分析之結果示於表2中。表中之粗橫線係表示mOS之線，成為自上起，越往下則存活時間(OS)越長之順序。再者，省略IPSS-R核

型為好/非常好或中間之患者之IPSS-R核型之記載。

【0152】

[表2]

ID	IPSS-R核型	TP53	BCOR
1	非常差	×	
2	非常差	×	
3	非常差	×	×
4			×
5	非常差	×	
6	非常差	×	
7			×
8			
9			
10			×
11	非常差	×	
12	非常差	×	
13			
14			
15	差	×	
16			
17	差		
18			
19			
20			
21			
22			
23	非常差		
24			
25			
26			
27			
28			
29			

【0153】 可知TP53變異型或BCOR變異型之病例存在OS較短之傾向。藉此，暗示有無TP53及BCOR基因中之變異作為用以選擇可期待藉由WT1肽疫苗之治療之效果的患者之基因標記有用之可能性。又，發現OS較短之集群存在核型非常差之病例較多之傾向。

【0154】 〔實施例4：作為TP53/BCOR基因變異之基因標記之有用

性〕

為驗證作為有無TP53及BCOR基因中之變異之基因標記之有用性，進行藉由有無上述變異之存活曲線之比較。

【0155】 將實施例1中記載之患者分成TP53野生型及BCOR野生型之患者17個病例、TP53變異型或BCOR變異型之患者11個病例，比較存活曲線。如圖2所示，存在TP53野生型及BCOR野生型之總存活時間中央值(mOS)與TP53或BCOR變異型之mOS比較更長之傾向。

【0156】 進而，關於TP53野生型及BCOR野生型17個病例、TP53變異型或BCOR變異型11個病例，藉由後述HLA四聚物檢定及延遲型過敏反應，確認由WT1肽混合疫苗誘導之WT1抗原肽特異性免疫反應。關於TP53野生型及BCOR野生型、或TP53變異型或BCOR變異型，比較存活時間(OS)及免疫反應之結果示於圖3。再者，圖3所示之結果除去無法判定免疫反應之4個病例，關於TP53野生型及BCOR野生型15個病例、TP53變異型或BCOR變異型9個病例者。

【0157】 關於TP53野生型及BCOR野生型，表示總存活時間較長之傾向。又，TP53野生型及BCOR野生型可見較多免疫反應為陽性之病例(14個病例/15個病例)。另一方面，TP53變異型或BCOR變異型無論免疫反應之陽性・陰性，表示總存活時間較短之傾向。

【0158】 藉此，表示有無TP53及BCOR基因中之變異之作為用以選擇可期待藉由WT1肽疫苗之治療之效果的患者之基因標記較為有用。

【0159】 〔實施例5：作為WT1 mRNA之基因標記之有用性1〕

實施例1之阿紮胞苷無效高風險患者42個病例之中，關於由於阿紮胞苷之副作用而無效之病例的2個病例除外之40個病例，確認WT1 mRNA之

表現。

【0160】 自末梢血提取DNA及檢體之品質評價

開投予始WT1肽混合疫苗前28天以內，自患者採取末梢血及骨髓液。自全血7 mL或骨髓液0.5 mL，使用RNA全自動精製裝置QIA立方體(Qiagen公司)進行RNA之提取及精製。依據QIA立方體用戶指南，設置RNeasy迷你套組(Qiagen公司)之試劑或管等及樣品。自保存於QIA立方體之QIA立方體標準程序，選擇RNeasy迷你程序，提取RNA。

【0161】 WT1 mRNA之表現分析

WT1 mRNA之表現分析係使用WT1 mRNA測定套組II「大塚」(大塚製藥股份有限公司)進行。以下，只要未特別說明，則試劑使用上述套組附屬者。

【0162】 將藉由添加RNase free水而提取之RNA之濃度調整為50 ng/ μ L。將WT1・GAPDH混合RNA標準液設為標準液1，將標準液1以標準液稀釋液稀釋10倍者設為標準液2，同樣重複10倍稀釋，調製直至標準液5。每1次反應，將以RT-PCR用混合液(R1)10 μ L及金屬離子溶液5 μ L之比率混合者設為反應液。使用即時PCR裝置(應用生物系統7500 Fast Dx，應用生物系統公司)，依據上述套組附屬之協定之「3.測定操作」進行RT-PCR反應。使用自標準液1～5製作之標準曲線，算出樣品之WT1 mRNA及GSDPH mRNA之測定值。

【0163】 依據上述套組附屬之協定之「4. WT1 mRNA表現量之算出方法」，如以下之方式算出WT1 mRNA表現量。

具體而言，如以下之式所示，WT1 mRNA測定值除以GAPDH mRNA測定值之值(GAPDH mRNA每1複製之WT1 mRNA複製數)乘以健

康成人每1 μg RNA之平均GAPDH mRNA複製數(GAPDH mRNA表現量)，算出WT1 mRNA表現量。再者， 2.7×10^7 (複製/ μg RNA)係健康成人之每1 μg RNA之平均GAPDH mRNA測定值。

[數3]

$$\frac{\text{WT1 mRNA表現量 (複製/}\mu\text{g RNA)}}{\text{WT1 mRNA測定值(複製/mL)}} = \frac{\text{WT1 mRNA測定值(複製/mL)}}{\text{GAPDH mRNA測定值(複製/mL)}} \times 2.7 \times 10^7 (\text{複製/}\mu\text{g RNA})$$

【0164】 結果(1)

WT1 mRNA之表現分析之結果示於圖4。確認40個病例中之全部病例中，末梢血中WT1 mRNA之表現。WT1 mRNA表現量未達10000複製/ μg RNA之病例之mOS存在與WT1 mRNA表現量為10000複製/ μg RNA以上之病例之mOS比較較長之傾向。

【0165】 進而，關於WT1 mRNA表現量未達10000複製/ μg RNA之27個病例、WT1 mRNA表現量為10000複製/ μg RNA以上之13個病例，藉由後述HLA四聚物檢定及延遲型過敏反應確認WT1抗原肽特異性免疫反應。關於WT1 mRNA之表現量，比較存活時間(OS)及WT1抗原肽特異性免疫反應之結果示於圖5。再者，圖5所示之結果係關於無法判定WT1抗原肽特異性免疫反應之4個病例除外之WT1 mRNA表現量為未達10000複製/ μg RNA之25個病例、WT1 mRNA表現量為10000複製/ μg RNA以上之11個病例者。

【0166】 關於WT1 mRNA表現量為未達10000複製/ μg RNA之病例群，表示確認WT1抗原肽特異性免疫反應之病例之OS較長之傾向。另一方面，WT1 mRNA表現量為10000複製/ μg RNA以上之病例群未發現藉由WT1抗原肽特異性免疫反應之陽性與陰性的OS差。又，末梢血中之WT1 mRNA表現量與骨髓液中之WT1 mRNA表現量有相關關係，骨髓液中亦

確認發現同樣之傾向(圖16)。

【0167】 結果(2)

WT1 mRNA之表現分析之結果示於圖6。40個病例中之全部病例中，末梢血中確認WT1 mRNA之表現。存在WT1 mRNA表現量未達4000複製/ μ g RNA之病例之mOS與WT1 mRNA表現量為4000複製/ μ g RNA以上之病例之mOS比較更長之傾向。

【0168】 進而，關於WT1 mRNA表現量未達4000複製/ μ g RNA之22個病例、WT1 mRNA表現量為4000複製/ μ g RNA以上之18個病例，藉由後述之HLA四聚物檢定及延遲型過敏反應確認WT1抗原肽特異性免疫反應。關於WT1 mRNA之表現量，比較存活時間(OS)及WT1抗原肽特異性免疫反應之結果示於圖7。再者，圖7所示之結果係係關於無法判定WT1抗原肽特異性免疫反應之4個病例除外之WT1 mRNA表現量未達4000複製/ μ g RNA之21個病例、WT1 mRNA表現量為4000複製/ μ g RNA以上之15個病例者。

【0169】 關於WT1 mRNA表現量為未達4000複製/ μ g RNA之病例群，表示確認WT1抗原肽特異性免疫反應之病例之OS較長之傾向。另一方面，WT1 mRNA表現量為4000複製/ μ g RNA以上之病例群於WT1抗原肽特異性免疫反應之藉由陽性・陰性之OS未見差。又，末梢血中之WT1 mRNA表現量與骨髓液中之WT1 mRNA表現量有相關關係，亦確認於骨髓液中發現同樣之傾向(圖16)。

【0170】 藉此，表示WT1 mRNA之表現量用作用以選擇可期待藉由WT1肽疫苗之治療之效果的患者之基因標記。又，作為上述標記之基準值，表示10000複製/ μ g RNA及4000複製/ μ g RNA之兩者有用。

【0171】〔實施例6：藉由HLA四聚物檢定之WT1抗原肽特異性免疫反應之檢測〕

關於WT1肽混合疫苗之投予前後自患者採取之血液，使用四聚物試劑，藉由流式細胞儀法，實施淋巴細胞中或CD8陽性淋巴細胞中之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞比率之測定。

【0172】 投予及採血

對實施例1之阿紮胞苷無效高風險患者42個病例實施檢查。關於HLA型之42個病例之詳細內容係HLA-A*02：01或HLA-A*02：06陽性之骨髓化生不良症候群(MDS)患者10個病例、HLA-A*24：02陽性之MDS患者25個病例、HLA-A*02：01陽性且HLA-A*24：02陽性之MDS患者5個病例、HLA-A*02：06陽性且HLA-A*24：02陽性之MDS患者2個病例。來自患者之末梢血之採取及檢定係於開始投予醫藥組合物前28天以內、第2次投予後第15天、第6次投予後第15天、第12次投予後第15天、第18次投予後第15天、以後每6次投予投予後第15天、最終投予後28天以內進行。投予係每一次將WT1肽混合疫苗1.75 mg、3.5 mg或10.5 mg皮內投予至患者。

【0173】 HLA四聚物試劑

WT1抗原肽特異性CD8 T細胞有HLA限制性，故而使用與患者之HLA相容之四聚物試劑進行測定。作為HLA-A*24：02陽性之患者用，使用包含WT1蛋白質之CYTWNQMNL之肽(序列編號：4)而製作之螢光色素紅藻素(PE)標記HLA-A*24：02之四聚物(T-選擇HLA-A*24：02 WT1(突變)四聚物-CYTWNQMNL PE標記，醫學生物學研究所股份有限公司)。以下，將本試劑亦表示為「PE標記WT1 2402」。

【0174】 作為HLA-A*02：01或HLA-A*02：06陽性之患者用，使用包含WT1蛋白質之RMFPNAPYL之肽(序列編號：2)製作之螢光色素別藻藍蛋白(APC)標記HLA-A*02：01之四聚物(T-選擇HLA-A*02：01 WT1₁₂₆₋₁₃₄四聚物-RMFPNAPYL-APC，醫學生物學研究所股份有限公司，可檢測HLA-A*02：01及HLA-A*02：06之兩者)及包含WT1蛋白質之 VLDFAPPGA 之肽(序列編號：9)以螢光色素紅藻素(PE，Phycoerythrin)標記的HLA-A*02：01之四聚物(HLA-A*02：01四聚物-VLDFAPPGA-PE，醫學生物學研究所股份有限公司委託製造，可檢測HLA-A*02：01及HLA-A*02：06之兩者)。以下，將前者之試劑亦表示為「APC標記WT10201」，將後者之試劑亦表示為「PE標記WT10201」。四聚物試劑係於使用前放入至微管，於室溫下以1620×g進行5分鐘離心而使用上清液。

【0175】 染色

具有HLA-A*24：02之患者對象之染色如以下之方式進行。

分注樣品用管採取之血液2.5 mL及殘留於對照用管之血液。於樣品用管添加5 μL之PE標記WT1 2402。於暗處・室溫下反應10分鐘後，於樣品用管每次添加FITC標記CD8(Sitestat/庫爾特選殖T8-FITC，貝克曼庫爾特股份有限公司)15 μL、7-AAD(7-AAD Staining Solution，日本Becton Dickinson股份有限公司)、PC5標記CD4(IO Test CD4-PC5，貝克曼庫爾特股份有限公司)、PC5標記CD19(IO Test CD19-PC5，貝克曼庫爾特股份有限公司)各12.5 μL進行攪拌。於室溫下反應15分鐘後，每次添加Lysing solution調製液(將BD FACSTM Lysing solution(日本Becton Dickinson股份有限公司)於精製水稀釋10倍者)26 mL後，進行攪拌，於室

溫下靜置10分鐘後，以300×g離心5分鐘。利用吸出器將上清液吸引除去，將攪拌後30 mL之疊氮化PBS(含1%疊氮化鈉之PBS)分注於各管，以300×g離心5分鐘。利用吸出器吸引除去上清液後，再懸浮於300 μL之CellFix調製液(BD FACS Cell Fix，日本Becton Dickinson股份有限公司)，移至測定用管而替換。

【0176】 具有HLA-A*02：01或HLA-A*02：06之患者對象之染色如以下之方式進行。

分注將採取於樣品用管之血液2.5 mL及對照用管殘留之血液。於樣品用管每次添加APC標記WT1 0201及PE標記WT1 0201各5 μL。於暗處・室溫下反應10分鐘後，添加樣品用管FITC標記CD8 15 μL、7-AAD、APC-H7標記CD3(CD3APC-H7標記，日本Becton Dickinson股份有限公司)、Pacific Blue標記CD4(IOTest CD4-Pacific Blue，貝克曼・庫爾特股份有限公司)、PE-Cy7標記CD19(IOTest CD19-PC7，貝克曼・庫爾特股份有限公司)各12.5 μL而攪拌。於室溫下反應15分鐘後，每次添加Lysing solution調製液26 mL後，充分攪拌。於室溫下靜置10分鐘後，以300×g離心5分鐘。利用吸出器吸引除去上清液，將攪拌後30 mL之疊氮化PBS分注於各管，以300×g離心5分鐘。利用吸出器吸引除去上清液後，再懸浮於300 μL之CellFix調製液，移至測定用管而替換。

【0177】 具有HLA-A*24：02及HLA-A*02：01或HLA-A*02：06之兩者之患者對象之染色係藉由具有HLA-A*24：02之患者對象之染色及具有HLA-A*02：01或HLA-A*02：06之患者對象之染色之兩者之操作而進行。

【0178】 流式細胞儀分析

藉由流式細胞儀法，實施淋巴細胞中或CD8陽性淋巴細胞中之WT1抗原肽特異性CD8 T細胞比率之測定。

【0179】 利用流式細胞儀FACS CantoII(BD biosciences公司)測定上述製作之樣品。流式細胞儀中產生與細胞之特性(大小及內部結構)相應之強度之散射光(反映大小之前方散射光(FSC)及反映內部結構之側方散射光(SSC))、以及依存於所結合之標記抗體量的螢光。關於樣品中之各個細胞，測定該等之對儀錶之強度。基於各個細胞之分佈，將獲得之對儀錶之強度圖表化，藉此可算出特定之群體。提取若為細胞之大小則自內部結構相當於淋巴細胞，且抗CD4抗體・抗CD19抗體・7-AAD staining solution為陰性、進而僅抗CD8抗體為陽性(具有HLA-A*02:01或HLA-A*02:06之患者對象)或抗CD3抗體・抗CD8抗體兩者均為陽性(具有HLA-A*02:01/06之患者對象)的淋巴細胞組份，評價該組份之四聚物陽性/淋巴細胞組份或四聚物陽性/CD8陽性細胞組份。FITC標記CD8陽性且PE標記WT1 2402陽性細胞集群之閾極係以y軸之 10^3 為目標設定(閾極CD8(+)tet(+))。FITC標記CD8陽性且PE標記WT1 0201陽性細胞集群之閾極係以y軸之 3×10^2 為目標設定(閾極CD8(+)tet(+))。FITC標記CD8陽性且APC標記WT1 0201陽性細胞集群之閾極係以y軸之 3×10^2 為目標而設定(閾極CD8(+)tet(+))。

【0180】 HLA-A*24:02患者中，於投予WT1肽混合疫苗前於閾極CD8(+)tet(+)確認事件之情形時，比較以WT1肽混合疫苗之投予前後之CD8強陽性淋巴細胞為分母之PE標記WT124:02陽性細胞之比率。於投予前於閾極CD8(+)tet(+)未確認事件之情形時，投予後算出閾極CD8(+)tet(+)內之事件數。HLA-A*02:01或HLA-A*02:06患者中，於

投予WT1肽混合疫苗前於閾極CD8(+)tet(+)確認事件之情形時，比較以投予WT1肽混合疫苗前後之CD8強陽性淋巴細胞為分母之PE標記WT1 02：01或02：06陽性細胞且APC標記WT1 02：01或02：06陽性細胞之比率。於投予前於閾極CD8(+)tet(+)未確認事件之情形時，投予後算出閾極CD8(+)tet(+)內之事件數。如以下之方式設定用以判斷藉由HLA四聚物檢定之WT1抗原肽特異性免疫反應為陽性或陰性之判斷之基準。投予後，於任一時間點判定為陽性或維持之情形時，藉由HLA四聚物檢定之判定為陽性或維持。投予後，於任一時間點中亦為陰性判定之情形時，藉由HLA四聚物檢定之判定為陰性。

【0181】

[表3]

於投予前於CD8 ⁺ tet ⁺ 閾極內未確認細胞之情形時		
CD8 ⁺ tet ⁺	投予後對於投予前之tet ⁺ /CD8 ⁺ (%)	藉由四聚物檢定之判定
≥10	-	陽性
<10	-	陰性
於投予前於CD8+tet+閾極內確認細胞之情形時		
CD8 ⁺ tet ⁺	投予後對於投予前之tet ⁺ /CD8 ⁺ (%)	藉由四聚物檢定之判定
≥10	≥2倍	陽性
≥10	超過1/2倍-未達2倍	維持
≥10	1/2倍≥	陰性
<10	-	陰性

【0182】 結果

根據上述基準，對全部47個病例進行判定，結果藉由HLA四聚物檢定之判定判定為陽性係30個病例(63.8%)，藉由HLA四聚物檢定之判定判定為維持係3個病例(6.4%)，藉由HLA四聚物檢定之判定判定為陰性係13個病例(27.7%)。關於1個病例(2.1%)，無法藉由HLA四聚物檢定之判定。

【0183】〔實施例7：延遲性過敏反應(DTH反應)之檢測〕

DTH用藥液之調製

實施例1所示之WT1肽混合疫苗之中，於WT1殺手肽偶聯物20 mg分別添加注射用水2 mL、於WT1輔助肽18 mg分別添加注射用水1.8 mL，調製WT1殺手肽偶聯物溶液(10 mg/mL)及WT1輔助肽溶液(10 mg/mL)。進而，使用乳酸林葛爾氏溶液分別稀釋成10倍(1 mg/mL)。DTH用藥液使用於調製後3小時以內。

【0184】 接種及測定

將2種DTH用藥液(WT1殺手肽偶聯物溶液、WT1輔助肽溶液)100 μL(100 μg)分別離3 cm以上皮內注射於患者之前腕。作為陰性對照，將自DTH用藥液之投予部位離開3 cm以上之同側前腕皮內注射乳酸林葛爾氏溶液(對照溶液)100 μL。投予2天後測定發紅徑〔長徑、短徑、及性狀(雙重發紅、硬結、潰瘍等)〕。自WT1殺手肽偶聯物溶液或WT1輔助肽溶液之發紅長徑算出對照溶液之發紅長徑之差，藉由其差，依據以下之表，將DTH反應得分化。

【0185】

[表4]

發紅直徑差	得分
未達2 mm	0
2 mm以上未達5 mm	+/-
5 mm以上未達10 mm	1
10 mm以上未達15 mm	2
15 mm以上	3

【0186】 DTH試驗係於開始投予WT1肽混合疫苗前(投予前28天以內)、投予2次後第2天、投予12次後第2天、最終投予後(投予後28天以內)進行。根據上述基準得分判定DTH反應。投予後之各病例中之最大之得分供於以後之分析。

【0187】 結果

基於上述基準對全部47個病例得分判定之結果，得分0為11個病例(23.4%)、得分+/-為4個病例(8.5%)、得分1為9個病例(19.1%)、得分2為4個病例(8.5%)、得分3為9個病例(19.1%)、無法得分判定之患者為7個病例(14.9%)、無法實施DTH試驗之患者為3個病例(6.4%)。

【0188】〔實施例8：分類WT1抗原肽特異性免疫反應之陽性或陰性之基準之設定〕

關於藉由WT1肽混合疫苗誘導之WT1抗原肽特異性免疫反應，自雙方向分析藉由HLA四聚物檢定之判定結果及使用WT1殺手肽偶聯物之DTH試驗之最大得分，設定分類WT1抗原肽特異性免疫反應之陽性或陰性之基準。

【0189】關於本實施例，以WT1抗原肽特異性免疫反應之綜合判定為目的，故而以實施例1中記載之高風險病例42個病例添加低風險病例5個病例之全部47個病例為分析對象。然而，其中，實施例6中無法藉由HLA四聚物檢定之判定的1個病例、以及實施實施例7中判斷為無法判定DTH得分之病例及無法實施DTH試驗之10個病例自本分析中除外。

【0190】可知由藉由HLA四聚物檢定之判定結果為陽性判定之病例之較多於使用WT1殺手肽偶聯物之DTH試驗之判定中亦為+/-以上之得分(圖8之左圖)。又，可知使用WT1殺手肽偶聯物之DTH試驗之判定為未達+/-之得分之病例之較多以HLA四聚物檢定為陰性判定(圖8之右圖)。自該等之結果，於圖8之右圖及左圖中，將各個箭頭所示之位置設定為WT1抗原肽特異性免疫反應陽性之基準。

【0191】即，於藉由HLA四聚物檢定之判定結果為陽性，或使用WT1殺手肽偶聯物之DTH試驗之判定為+/-以上之得分(與對照之差為2

mm以上)之情形時，可判定藉由WT1肽混合疫苗之WT1抗原肽特異性免疫反應為陽性。另一方面，於藉由HLA四聚物檢定之分析結果為維持或陰性，且使用WT1殺手肽偶聯物之DTH試驗之判定為0(與對照之差未達2 mm)之情形時，可判定為藉由WT1肽混合疫苗之WT1抗原肽特異性免疫反應為陰性。

【0192】 以上述之基準對全部47個病例進行分類，結果33個病例(70.2%)判定為WT1抗原肽特異性免疫反應陽性，9個病例(19.1%)判定為WT1抗原肽特異性免疫反應陰性。關於5個病例，未實施DTH試驗或藉由DTH試驗確認內出血，故而無法判定，WT1抗原肽特異性免疫反應不明(10.7%)。

【0193】 [實施例9：WT1抗原肽特異性免疫反應及臨床效果之分析]

關於實施例1中記載之阿紮胞苷無效高風險患者42個病例中的，藉由實施例8之基準判定為WT1抗原肽特異性免疫反應為陽性之28個病例、判定為陰性之8個病例之合計36個病例，以如下之方式分析與臨床效果之關係。再者，由於阿紮胞苷之副作用而無效之病例的2個病例，未實施DTH試驗或藉由DTH試驗確認內出血，故而無法判定WT1抗原肽特異性免疫反應之4個病例自分析除外。

【0194】 骨髓胚細胞之變化

對與WT1抗原肽特異性免疫反應及骨髓胚細胞之變化進行分析。於初次投予後約3個月(以2週投予1次且於第2次投予後約15天及/或第6次投予後約15天採取骨髓液)後之骨髓胚細胞之比率相對於Pre值的變化為150%以下，且推移2時間點以上之情形時，判定為胚細胞穩定化，於骨髓

胚細胞之比率相對於Pre值的變化超過150%時，判定為胚細胞未穩定化(惡化)。如圖9所示，於WT1抗原肽特異性免疫反應為陽性之病例群中，確認較多胚細胞長期穩定之病例。

【0195】 AML過渡期

根據WT1抗原肽特異性免疫反應之陽性或陰性而比較急性骨髓性白血病(AML)過渡期。如圖10所示，於WT1抗原肽特異性免疫反應為陽性之病例群中，存在AML過渡期較長之傾向。

【0196】 存活曲線

根據WT1抗原肽特異性免疫反應之陽性或陰性而比較存活曲線。如圖11所示，WT1抗原肽特異性免疫反應判定為陽性之28個病例之mOS，存在與WT1抗原肽特異性免疫反應判定為陰性之8個病例之mOS比較較長之傾向。

【0197】 骨髓胚細胞之穩定化及存活曲線

如圖9所示，於WT1抗原肽特異性免疫反應判定為陰性之8個病例中，無確認骨髓胚細胞之穩定化之病例。另一方面，於免疫反應判定為陽性之28個病例中，於15個病例(53.6%)中確認骨髓胚細胞之穩定化。WT1抗原肽特異性免疫反應為陽性，且存在確認為骨髓胚細胞之穩定化之病例之mOS最長之傾向。

【0198】 核型及存活曲線

將除去核型不明之1個病例的35個病例按照IPSS-R之核型進行分類，對WT1抗原肽特異性免疫反應及存活曲線進行比較。如圖12所示，可知好/中間/差之群中，將WT1抗原肽特異性免疫反應判定為陽性之病例群與WT1抗原肽特異性免疫反應判定為陰性之病例群加以比較，存在mOS較

長之傾向。又，作為預後不良之核型非常差群中，亦同樣存在WT1抗原肽特異性免疫反應判定為陽性之病例群之mOS，較WT1抗原肽特異性免疫反應判定為陰性之病例群更長之傾向。

【0199】 結果

將WT1抗原肽特異性免疫反應判斷為陽性之病例群與WT1抗原肽特異性免疫反應判斷為陰性之病例群加以比較，確認較多之骨髓胚細胞之穩定化之病例，且確認AML過渡期之延長。又，顯示出mOS亦延長之傾向。暗示了如下之可能性：藉由誘導WT1抗原肽特異性免疫反應，骨髓胚細胞穩定化，伴隨於此而確認AML過渡期及存活時間延長。於核型為預後良好之病例群與預後不良之病例群中進行分層分析之情形時，亦同樣可見mOS延長之傾向。

【0200】〔實施例10：性別差異之分析〕

於實施例1之阿紮胞苷無效高風險患者42個病例之中，關於將由於阿紮胞苷之副作用而無效之病例的2個病例除外之40個病例，將各性別差異之存活時間中央值與歷史資料及Regosertib試驗之BSC之存活時間中央值進行比較。

【0201】如表5所示，於男性中確認較多之WT1抗原肽特異性免疫反應判定為陽性之病例。與歷史資料(Prebet et al., Journal of Clinical Oncology 29, no. 24, 3322-3327)及Regosertib之ONTIME試驗(Garcia-Manero et al., The Lancet Oncology 17, no.4, p496-508(2016))之對照(Regosertib試驗之BSC)比較之結果，如圖13所示，確認WT1肽混合疫苗於男性中較女性更加延長OS，暗示效果可能更高。

【0202】

[表5]

WT1肽混合疫苗試驗	男性	女性	合計
病例數(%)	31(77.5%)	9(22.5%)	40
免疫反應	陽性： 26(83.9%)	陽性：2(22.2%)	陽性：28(70%)
	陰性：4 (12.9%)	陰性：4(44.4%)	陰性：8(20%)
	無法判定：1(3.2%)	無法判定：3(33.3%)	無法判定：4(10%)

【0203】〔實施例11：作為WT1 mRNA之基因標記之有用性 2〕

實施例1之阿紫胞苷無效高風險患者42個病例之中，關於由於阿紫胞苷之副作用而無效之病例的2個病例除外之40個病例，確認WT1 mRNA之表現。

【0204】自末梢血之提取DNA及檢體之品質評價

開始投予WT1肽混合疫苗前28天以內，自患者採取末梢血及骨髓液。自全血7 mL或骨髓液0.5 mL，使用RNA全自動精製裝置QIA立方體(Qiagen公司)，進行RNA之提取及精製。依據QIA立方體用戶指南，設置RNeasy迷你套組(Qiagen公司)之試劑或管等及樣品。自保存於QIA立方體之QIA立方體標準程序選擇RNeasy迷你程序，提取RNA。

【0205】WT1 mRNA之表現分析

WT1 mRNA之表現分析使用WT1 mRNA測定套組II「大塚」(大塚製藥股份有限公司)進行。以下，只要未特別提及，則試劑使用上述套組附屬者。

【0206】將藉由添加RNase free水而提取之RNA之濃度調整為50 ng/μL。將WT1・GAPDH混合RNA標準液設為標準液1，將標準液1以標準液稀釋液稀釋10倍者設為標準液2，同樣重複10倍稀釋，調製直至標準液5。每1次反應，將以RT-PCR用混合液(R1)10 μL及金屬離子溶液5 μL之比率混合而成者設為反應液。使用即時PCR裝置(應用生物系統7500

Fast Dx，應用生物系統公司)，依據上述套組附屬之協定之「3.測定操作」進行RT-PCR反應。使用由標準液1～5製作之標準曲線，算出樣品之WT1 mRNA及GSDPH mRNA之測定值。

【0207】 依據上述套組附屬之協定之「4. WT1 mRNA表現量之算出方法」，如以下之方式算出WT1 mRNA表現量。

具體而言，如以下之式所示，WT1 mRNA測定值除以GAPDH mRNA測定值之值(GAPDH mRNA每1複製之WT1 mRNA複製數)乘以健康成人每1 μg RNA之平均GAPDH mRNA複製數(GAPDH mRNA表現量)，算出WT1 mRNA表現量。再者， 2.7×10^7 (複製/μg RNA)係健康成人每1 μg RNA之平均GAPDH mRNA測定值。

[數4]

$$\text{WT1 mRNA表現量} \frac{(\text{複製}/\mu\text{g RNA})}{(\text{複製}/\mu\text{g RNA})} = \frac{\text{WT1 mRNA測定值}(\text{複製}/\text{mL})}{\text{GAPDH mRNA測定值}(\text{複製}/\text{mL})} \times 2.7 \times 10^7 (\text{複製}/\mu\text{g RNA})$$

【0208】 WT1 mRNA之表現分析之結果示於圖14。40個病例中之全部病例中末梢血中確認WT1 mRNA之表現。存在WT1 mRNA表現量為10000複製/μg RNA以下之病例之mOS與WT1 mRNA表現量高於10000複製/μg RNA之病例之mOS比較更長的傾向。

【0209】 進而，關於WT1 mRNA表現量為10000複製/μg RNA以下之30個病例、WT1 mRNA表現量為高於10000複製/μg RNA之10個病例，藉由後述之HLA四聚物檢定及延遲型過敏反應確認WT1抗原肽特異性免疫反應。關於WT1 mRNA之表現量，比較存活時間(OS)及WT1抗原肽特異性免疫反應之結果示於圖15。再者，圖15所示之結果，係關於無法判定WT1抗原肽特異性免疫反應之4個病例除外之WT1 mRNA表現量為10000複製/μg RNA以下之28個病例、WT1 mRNA表現量高於10000複製

/μg RNA之8個病例者。

【0210】 藉此，表示WT1 mRNA之表現量用作用以選擇可期待藉由WT1肽疫苗之治療之效果的患者之基因標記。又，作為上述標記之基準值，表示10000複製/μg RNA有用。

【0211】 關於WT1 mRNA表現量為10000複製/μg RNA以下之病例群，表示確認WT1抗原肽特異性免疫反應之病例之OS較長的傾向。另一方面，WT1 mRNA表現量高於10000複製/μg RNA之病例群於WT1抗原肽特異性免疫反應之藉由陽性與陰性之OS未發現差。又，亦確認末梢血中之WT1 mRNA表現量與骨髓液中之WT1 mRNA表現量有相關關係，骨髓液中亦可見同樣之傾向(圖16)。

【序列表】

<110> 日商住友製藥股份有限公司(Sumitomo Pharma Co., Ltd.)
日商癌免疫研究所股份有限公司(International Institute of Cancer Immunology, Inc.)

<120> 選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果之對象之方法

<130> FP20-0198-00

<140> 109106343
<141> 2020-02-26

<150> JP2019-036458
<151> 2019-02-28

<160> 45

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1
<211> 449
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Met Gly Ser Asp Val Arg Asp Leu Asn Ala Leu Leu Pro Ala Val Pro
1 5 10 15

Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Cys Ala Leu Pro Val Ser Gly Ala Ala
20 25 30

Gln Trp Ala Pro Val Leu Asp Phe Ala Pro Pro Gly Ala Ser Ala Tyr
35 40 45

Gly Ser Leu Gly Gly Pro Ala Pro Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro
50 55 60

Pro Pro Pro Pro His Ser Phe Ile Lys Gln Glu Pro Ser Trp Gly Gly
65 70 75 80

Ala Glu Pro His Glu Glu Gln Cys Leu Ser Ala Phe Thr Val His Phe
85 90 95

Ser	Gly	Gln	Phe	Thr	Gly	Thr	Ala	Gly	Ala	Cys	Arg	Tyr	Gly	Pro	Phe
100					105					110					
Gly	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gln	Ala	Ser	Ser	Gly	Gln	Ala	Arg	Met	Phe
115					120					125					
Pro	Asn	Ala	Pro	Tyr	Leu	Pro	Ser	Cys	Leu	Glu	Ser	Gln	Pro	Ala	Ile
130					135					140					
Arg	Asn	Gln	Gly	Tyr	Ser	Thr	Val	Thr	Phe	Asp	Gly	Thr	Pro	Ser	Tyr
145					150					155					160
Gly	His	Thr	Pro	Ser	His	His	Ala	Ala	Gln	Phe	Pro	Asn	His	Ser	Phe
165					170					175					
Lys	His	Glu	Asp	Pro	Met	Gly	Gln	Gln	Gly	Ser	Leu	Gly	Glu	Gln	Gln
180					185					190					
Tyr	Ser	Val	Pro	Pro	Pro	Val	Tyr	Gly	Cys	His	Thr	Pro	Thr	Asp	Ser
195					200					205					
Cys	Thr	Gly	Ser	Gln	Ala	Leu	Leu	Leu	Arg	Thr	Pro	Tyr	Ser	Ser	Asp
210					215					220					
Asn	Leu	Tyr	Gln	Met	Thr	Ser	Gln	Leu	Glu	Cys	Met	Thr	Trp	Asn	Gln
225					230					235					240
Met	Asn	Leu	Gly	Ala	Thr	Leu	Lys	Gly	Val	Ala	Ala	Gly	Ser	Ser	Ser
245					250					255					
Ser	Val	Lys	Trp	Thr	Glu	Gly	Gln	Ser	Asn	His	Ser	Thr	Gly	Tyr	Glu
260					265					270					
Ser	Asp	Asn	His	Thr	Thr	Pro	Ile	Leu	Cys	Gly	Ala	Gln	Tyr	Arg	Ile
275					280					285					
His	Thr	His	Gly	Val	Phe	Arg	Gly	Ile	Gln	Asp	Val	Arg	Arg	Val	Pro

290

295

300

Gly Val Ala Pro Thr Leu Val Arg Ser Ala Ser Glu Thr Ser Glu Lys

305

310

315

320

Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys

325

330

335

Leu Ser His Leu Gln Met His Ser Arg Lys His Thr Gly Glu Lys Pro

340

345

350

Tyr Gln Cys Asp Phe Lys Asp Cys Glu Arg Arg Phe Ser Arg Ser Asp

355

360

365

Gln Leu Lys Arg His Gln Arg Arg His Thr Gly Val Lys Pro Phe Gln

370

375

380

Cys Lys Thr Cys Gln Arg Lys Phe Ser Arg Ser Asp His Leu Lys Thr

385

390

395

400

His Thr Arg Thr His Thr Gly Lys Thr Ser Glu Lys Pro Phe Ser Cys

405

410

415

Arg Trp Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Ala Arg Ser Asp Glu Leu Val

420

425

430

Arg His His Asn Met His Gln Arg Asn Met Thr Lys Leu Gln Leu Ala

435

440

445

Leu

- <210> 2
- <211> 9
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 肽

<400> 2

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
1 5

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 3

Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
1 5

<210> 4
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 4

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
1 5

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 5

Ala Leu Leu Pro Ala Val Pro Ser Leu
1 5

<210> 6

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 6

Ser Leu Gly Glu Gln Gln Tyr Ser Val
1 5

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 7

Arg Val Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 8

Tyr Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
1 5

<210> 9
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 9

Val Leu Asp Phe Ala Pro Pro Gly Ala
1 5

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(2)
<223> 二硫鍵

<400> 10

Cys Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
1 5 10

<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 11

Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His Ser Arg
1 5 10 15

Lys

<210> 12
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 12

Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His Ser Arg
1 5 10 15

Lys His

<210> 13
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 13

Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His Ser Arg
1 5 10 15

Lys His Thr Gly
20

<210> 14
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 14

Trp Ala Pro Val Leu Asp Phe Ala Pro Pro Gly Ala Ser Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Leu

<210> 15
<211> 19
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肽

<400> 15

Cys Trp Ala Pro Val Leu Asp Phe Ala Pro Pro Gly Ala Ser Ala Tyr
1 5 10 15

Gly Ser Leu

<210> 16

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肽

<400> 16

Trp Ala Pro Val Leu Asp Phe Ala Pro Pro Gly Ala Ser Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Ser Leu Cys

<210> 17

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肽

<400> 17

Ser Gly Gln Ala Tyr Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro Ser Cys
1 5 10 15

Leu Glu Ser

<210> 18
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 18

Arg Ser Asp Glu Leu Val Arg His His Asn Met His Gln Arg Asn Met
1 5 10 15

Thr Lys Leu

<210> 19
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 19

Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His
1 5 10 15

Ser Arg Lys His Thr Gly
20

<210> 20
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 20

Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His Ser Arg Lys His
1 5 10 15

<210> 21
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(2)
<223> 二硫鍵

<400> 21

Cys Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
1 5 10

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 22

Arg Tyr Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 23

Phe Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
1 5

<210> 24

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 24

Arg Leu Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
1 5

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 25

Arg Met Met Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
1 5

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 26

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Val
1 5

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa係Ser或Ala

<400> 27

Xaa Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
1 5

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa係Ser、Ala、Abu、Arg、Lys、Orn、Cit、Leu、Phe或Asn

<400> 28

Xaa Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
1 5

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 29

Ala Tyr Leu Pro Ala Val Pro Ser Leu
1 5

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 30

Phe Leu Gly Glu Gln Gln Tyr Ser Val
1 5

<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 31

Ser Met Gly Glu Gln Gln Tyr Ser Val
1 5

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 32

Ser Leu Met Gly Glu Gln Gln Tyr Ser Val
1 5

<210> 33
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 33

Arg Tyr Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu
1 5

<210> 34
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 34

Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro Ser Cys
1 5 10 15

Leu Glu Ser

<210> 35
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 35

Ser Gly Gln Ala Tyr Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro Ser Cys
1 5 10 15

Leu Glu Ser

<210> 36
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 36

Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro Ser Cys
1 5 10 15

<210> 37
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 37

Ser Gly Gln Ala Tyr Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro Ser Cys
1 5 10 15

<210> 38
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 38

Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His
1 5 10 15

Ser Arg Lys

<210> 39
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 39

Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His
1 5 10 15

Ser Arg Lys His
20

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 40

Cys Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
1 5 10

<210> 41
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 41

Cys Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
1 5 10

<210> 42
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 42

Cys Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
1 5 10

<210> 43
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 43

Cys Ala Leu Leu Pro Ala Val Pro Ser Leu
1 5 10

<210> 44
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 44

Cys Ser Leu Gly Glu Gln Gln Tyr Ser Val
1 5 10

<210> 45
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽

<400> 45

Cys Arg Val Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu
1 5 10

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種選擇可期待用於治療或預防癌之醫藥組合物之效果的對象之方法，其包含：

使用自上述對象採取之試樣，確定有無腫瘤蛋白p53(TP53，Tumor Protein p53)基因及/或BCL6補助抑制體(BCOR，BCL6 co-repressor)基因中之變異的步驟，以及

於TP53野生型及/或BCOR野生型之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟，

自上述對象採取之試樣選自血液或骨髓液，

上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)、VLDFAPPGA(序列編號：9)、CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)所組成之群中之胺基酸序列的肽或其藥學上容許之鹽。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)及VLDFAPPGA(序列編號：9)所組成之群中之胺基酸序列的肽或其藥學上容許之鹽。

【請求項3】

如請求項1之方法，其中上述醫藥組合物包含：含有選自由CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

【請求項4】

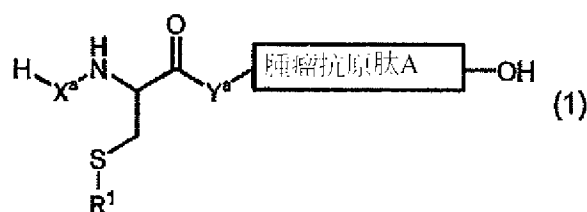
如請求項1之方法，其中上述醫藥組合物包含：含有選自由RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)及VLDFAPPGA(序列編號：9)所組成之群中之胺基酸序列之肽，以及

含有選自由CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)所組成之群中之胺基酸序列之肽或其藥學上容許之鹽。

【請求項5】

如請求項1之方法，其中上述醫藥組合物包含式(1)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：

[化1]



〔式中，X^a及Y^a表示單鍵，腫瘤抗原肽A表示含有以下之胺基酸序列之肽：

選自RMFPNAPYL(序列編號：2)、YMFPNAPYL(序列編號：8)、ALLPAVPSL(序列編號：5)、SLGEQQYSV(序列編號：6)、RVPGVAPTL(序列編號：7)及VLDFAPPGA(序列編號：9)之中之任一胺基酸序列，腫瘤抗原肽A之N末端胺基酸之胺基與式(1)中之Y^a鍵結，腫瘤

第2頁(發明申請專利範圍)

抗原肽A之C末端胺基酸之羰基與式(1)中之羥基鍵結，

R^1 表示氫原子或腫瘤抗原肽B，

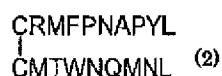
腫瘤抗原肽B之序列與腫瘤抗原肽A不同且表示含有以下之胺基酸序列之肽：

選自CMTWNQMNL(序列編號：3)及CYTWNQMNL(序列編號：4)之中之任一胺基酸序列，腫瘤抗原肽B之半胱胺酸殘基之硫醚基與式(1)中之硫醚基鍵結]。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中式(1)所表示之化合物係式(2)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：

[化2]



(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)。

【請求項7】

如請求項5之方法，其中

式(1)表示之化合物係式(3)所表示之化合物或其藥學上容許之鹽：

[化3]



(式中，C與C之間之鍵表示二硫鍵)。

【請求項8】

如請求項1之方法，其中上述醫藥組合物進而包含：含有選自由CNKRYFKLSHLQMHSRK(序 列 編 號 ： 11) 、

CNKRYFKLSHLQMHSRKH(序 列 編 號 : 12) 、
CNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(序 列 編 號 : 13) 、
WAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 14) 、
CWAPVLDFAPPGASAYGSL(序 列 編 號 : 15) 及
WAPVLDFAPPGASAYGSLC(序列編號: 16)所組成之群中之胺基酸序列
之肽或其藥學上容許之鹽。

【請求項9】

如請求項1之方法，其中上述醫藥組合物包含藥學上容許之載體。

【請求項10】

如請求項1之方法，其中於TP53野生型之情形時，提供上述對象為可
期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標。

【請求項11】

如請求項1之方法，其中於TP53野生型及BCOR野生型之情形時，提
供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標。

【請求項12】

如請求項1之方法，其進而包含：使用自上述對象採取之試樣，確定
WT1基因之mRNA表現量之步驟，及於上述WT1基因之mRNA表現量為
未達基準值或基準值以下之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合
物之效果之對象之指標的步驟。

【請求項13】

如請求項1之方法，其進而包含：使用自投予如請求項1之醫藥組合
物或者肽或其藥學上容許之鹽的上述對象採取之試樣，檢測WT1抗原肽特
異性CD8 T細胞之步驟，及

與自投予前之上述對象採取之試樣比較，於上述WT1抗原肽特異性CD8 T細胞增加之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

【請求項14】

如請求項13之方法，其中檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟係藉由如下方式而實施：使WT1肽及HLA分子之複合體與上述試樣反應，檢查識別上述試樣所含之上述複合體的WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之存在或細胞數。

【請求項15】

如請求項14之方法，其中上述WT1肽與HLA分子之複合體係四聚物之形態。

【請求項16】

如請求項14之方法，其中上述HLA分子係與上述對象之HLA相容者。

【請求項17】

如請求項13之方法，其中檢測WT1抗原肽特異性CD8 T細胞之步驟包含利用流式細胞儀法進行分析。

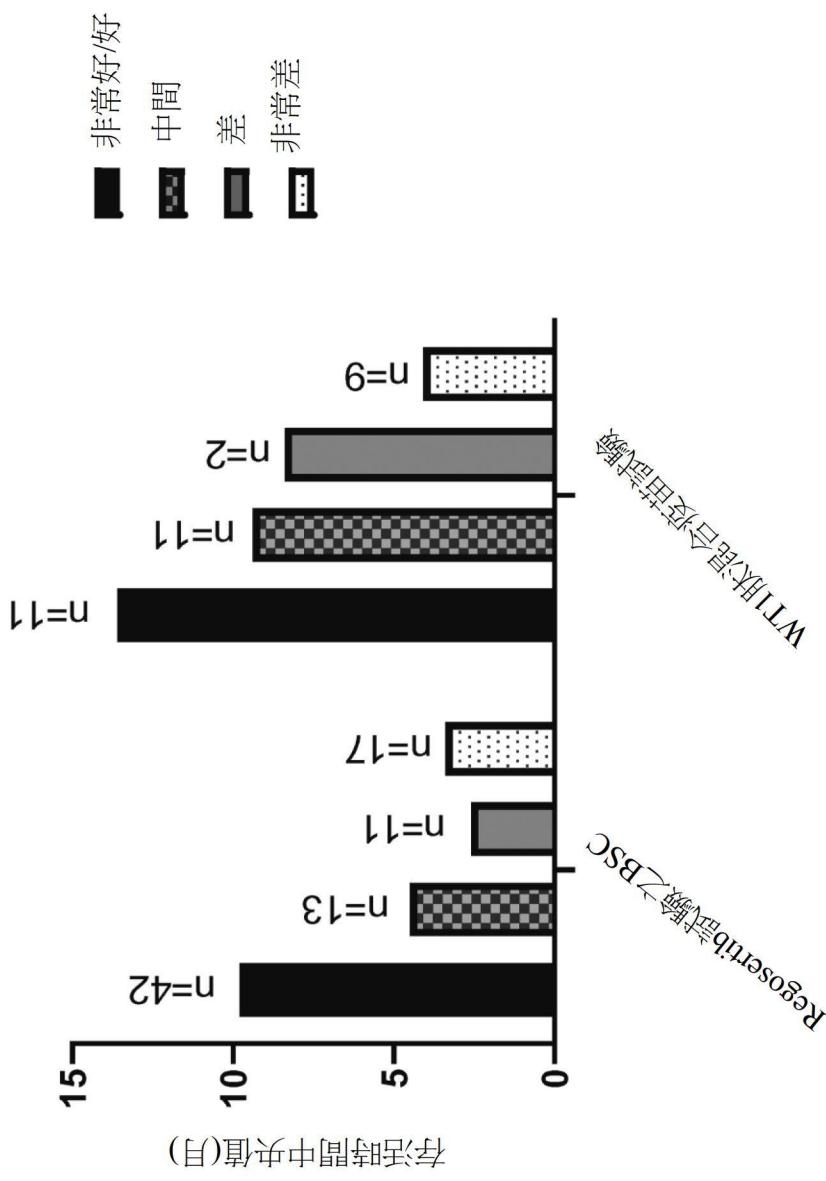
【請求項18】

如請求項1之方法，其進而包含：於投予如請求項1之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽複數次之對象中，於檢測到延遲型過敏反應之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

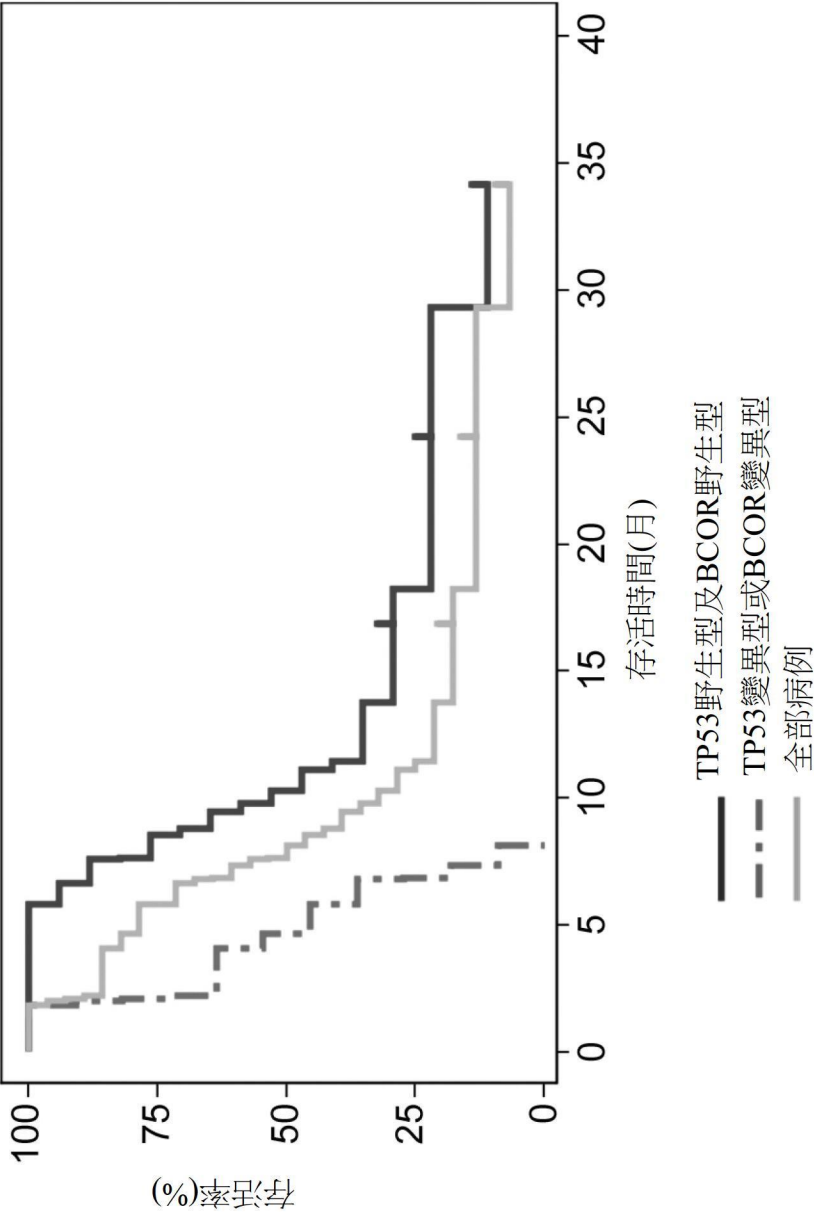
【請求項19】

如請求項18之方法，其進而包含：將對象中投予如請求項1之醫藥組合物或者肽或其藥學上容許之鹽的部位之反應，與上述對象中未投予上述醫藥組合物或者上述肽或其藥學上容許之鹽的部位之反應比較，於投予之部位的反應與未投予之部位的反應之差為基準值以上之情形時，提供上述對象為可期待上述醫藥組合物之效果之對象之指標的步驟。

【發明圖式】



【圖1】



TP53野生型及BCOR野生型	TP53變異型或BCOR變異型	全部病例
生型	異型	
N=17	N=11	N=28

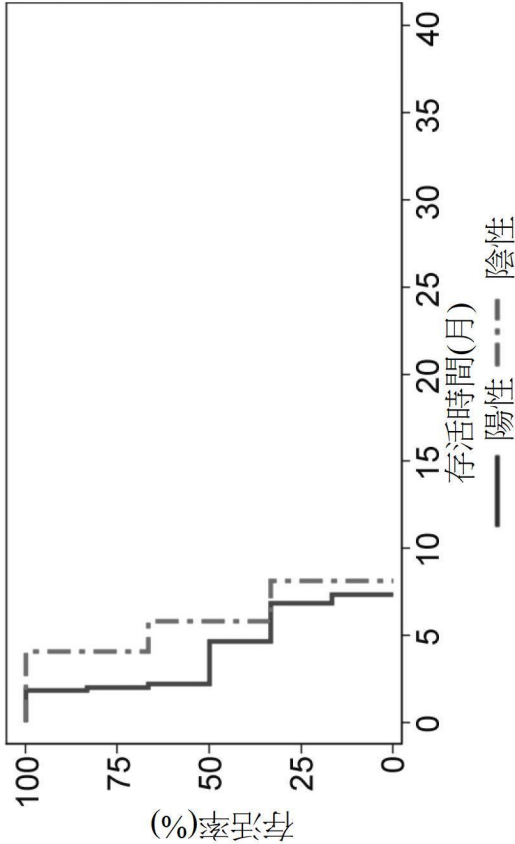
可評價對象數

P值(對數等級)

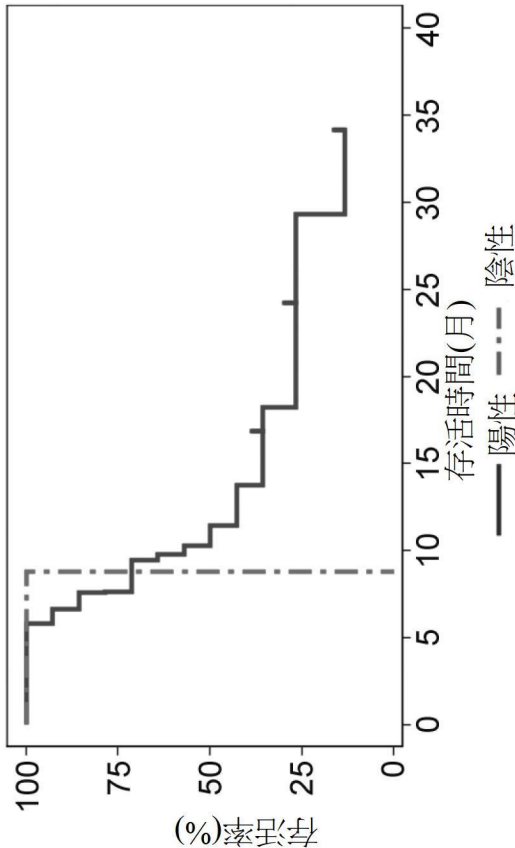
<. 0001

【圖2】

TP53變異型或BCOR變異型



TP53野生型及BCOR野生型



TP53變異型或BCOR變異型			
		TP53變異型或BCOR變異型	變異型
		IR：陽性	IR：陰性
		N=6	N=3
		可評價對象數	

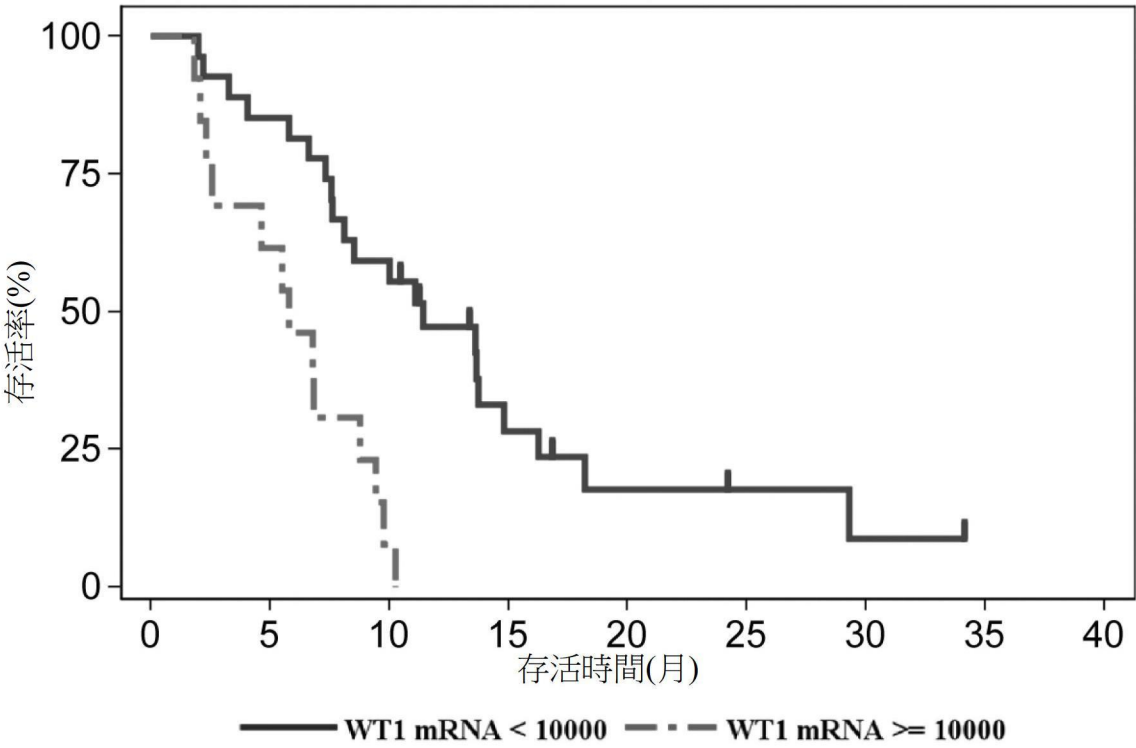
TP53野生型及BCOR野生型			
		TP53野生型及BCOR野生型	野生型
		IR：陽性	IR：陰性
		N=14	N=1
		可評價對象數	

P值(對數等級)

0.3219

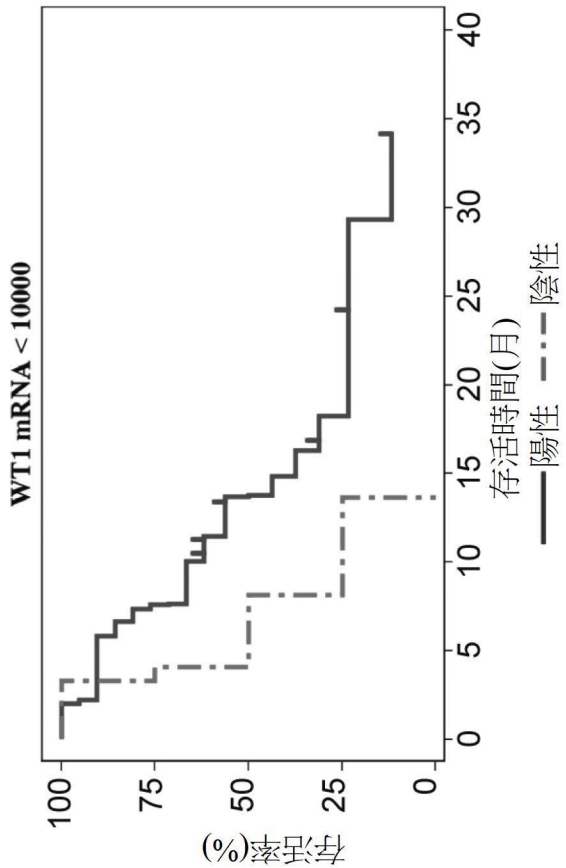
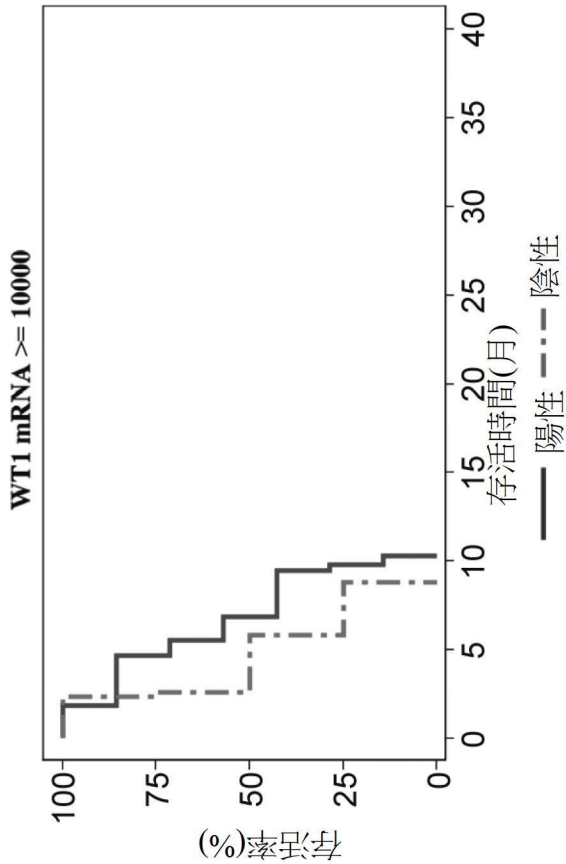
IR：WT1抗原肽特异性免疫反應

【圖3】

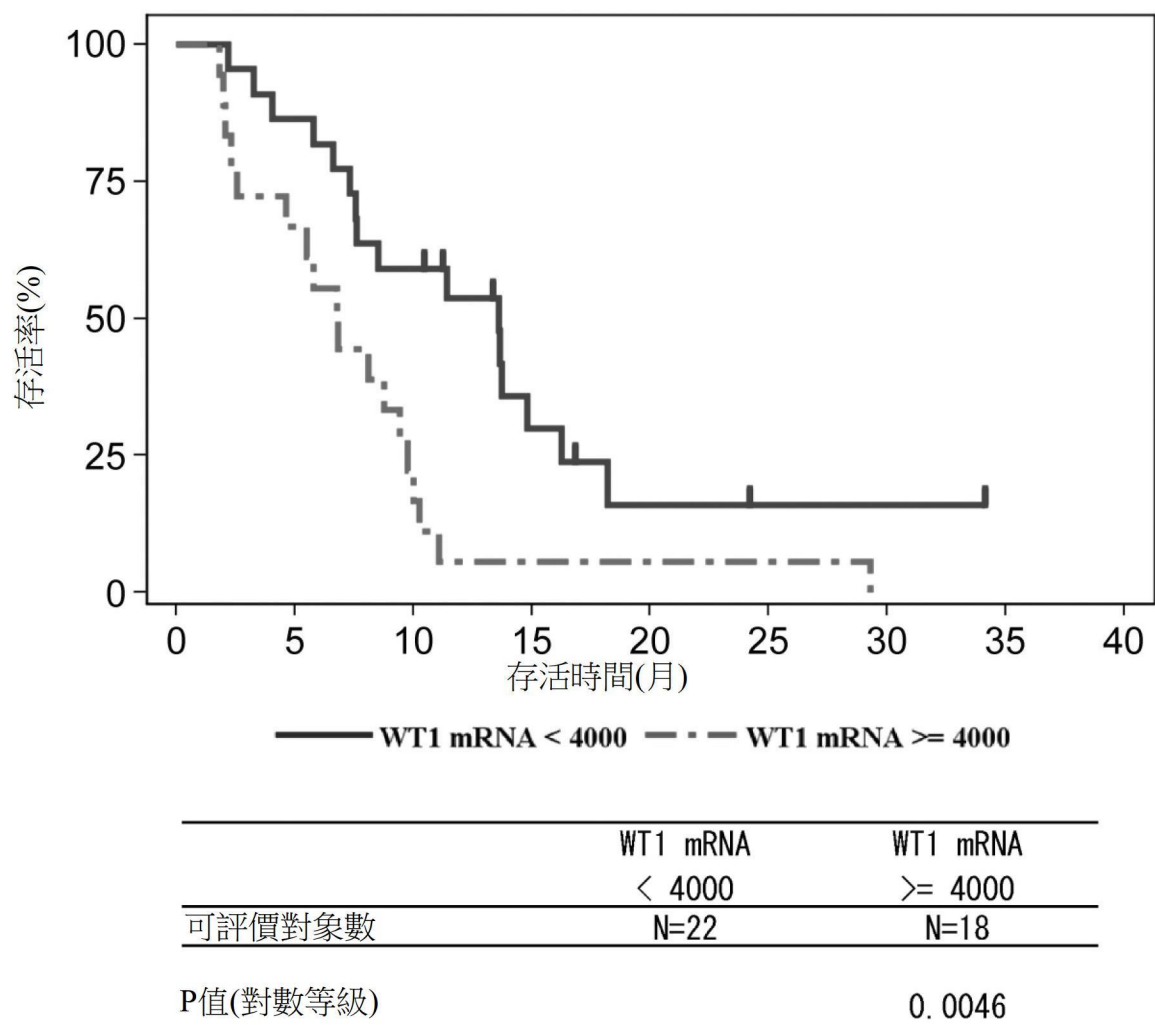


	WT1 mRNA < 10000	WT1 mRNA >= 10000
可評價對象數	N=27	N=13
P值(對數等級)		0.0002

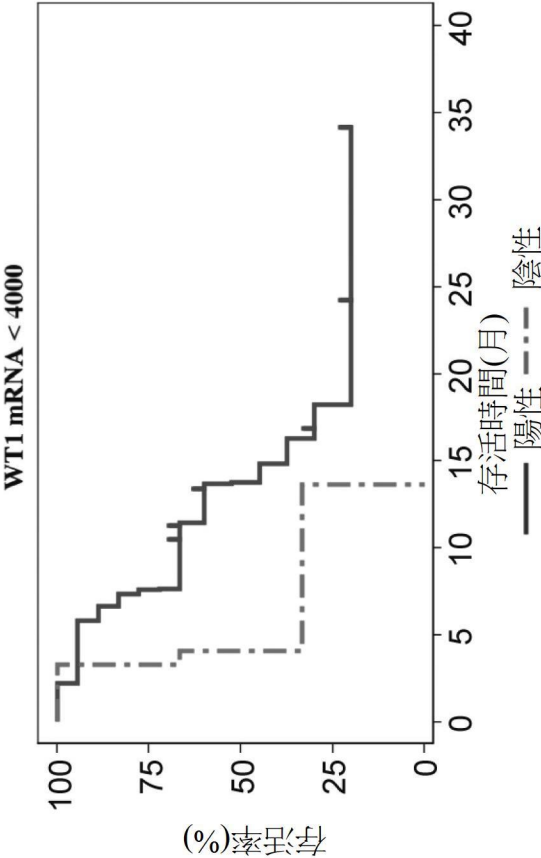
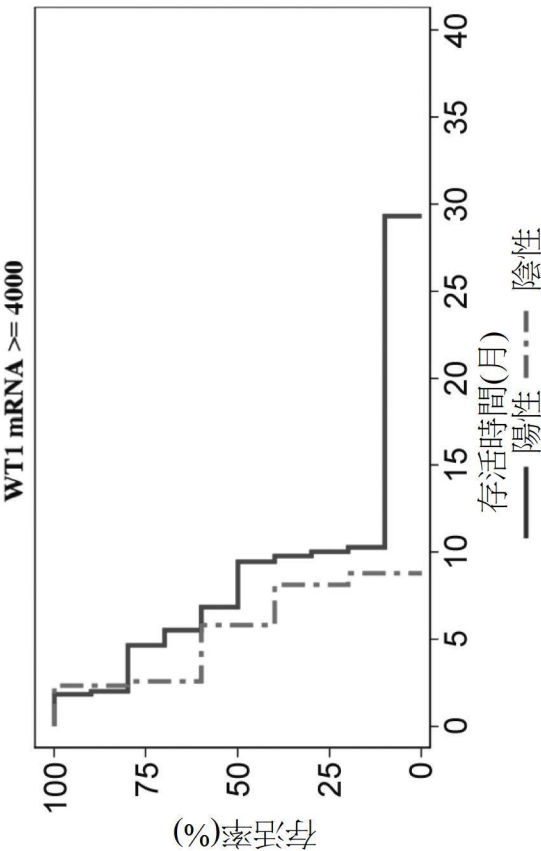
【圖4】



【圖5】

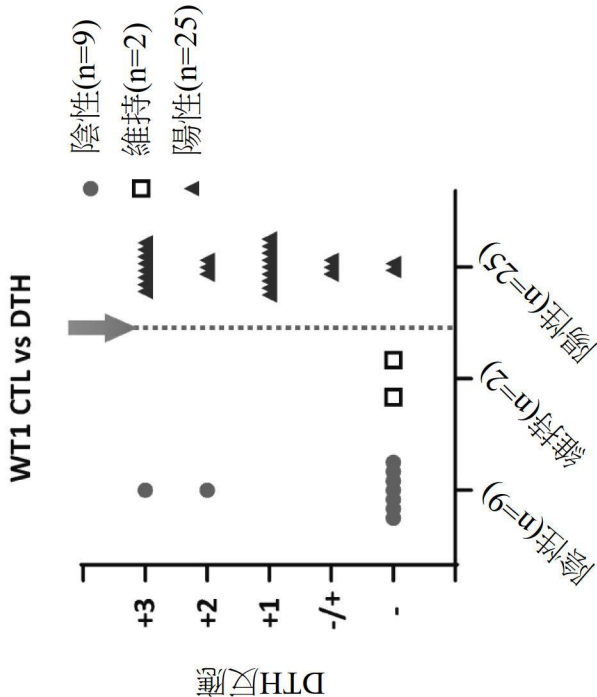


【圖6】



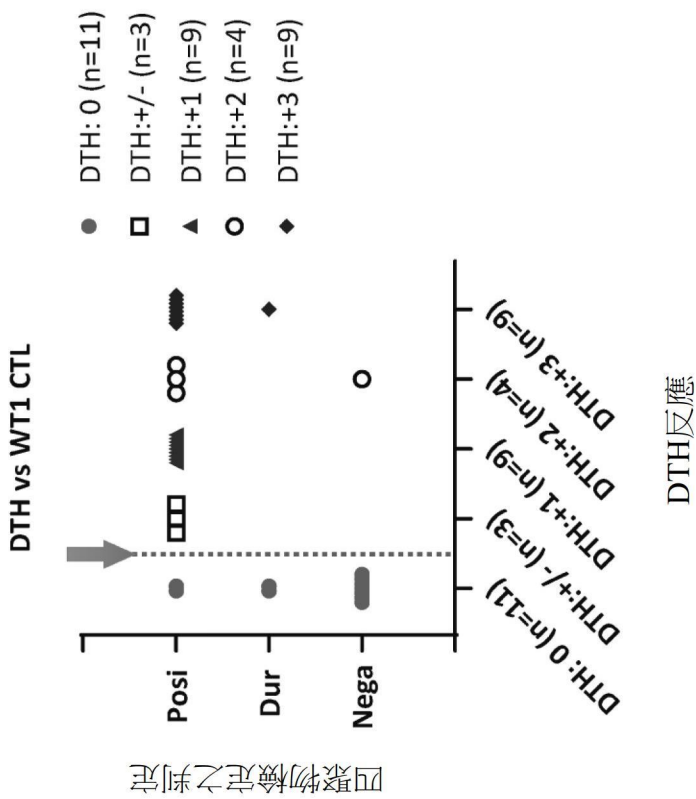
【圖7】

◆藉由HLA四聚物之檢測/判定而分組

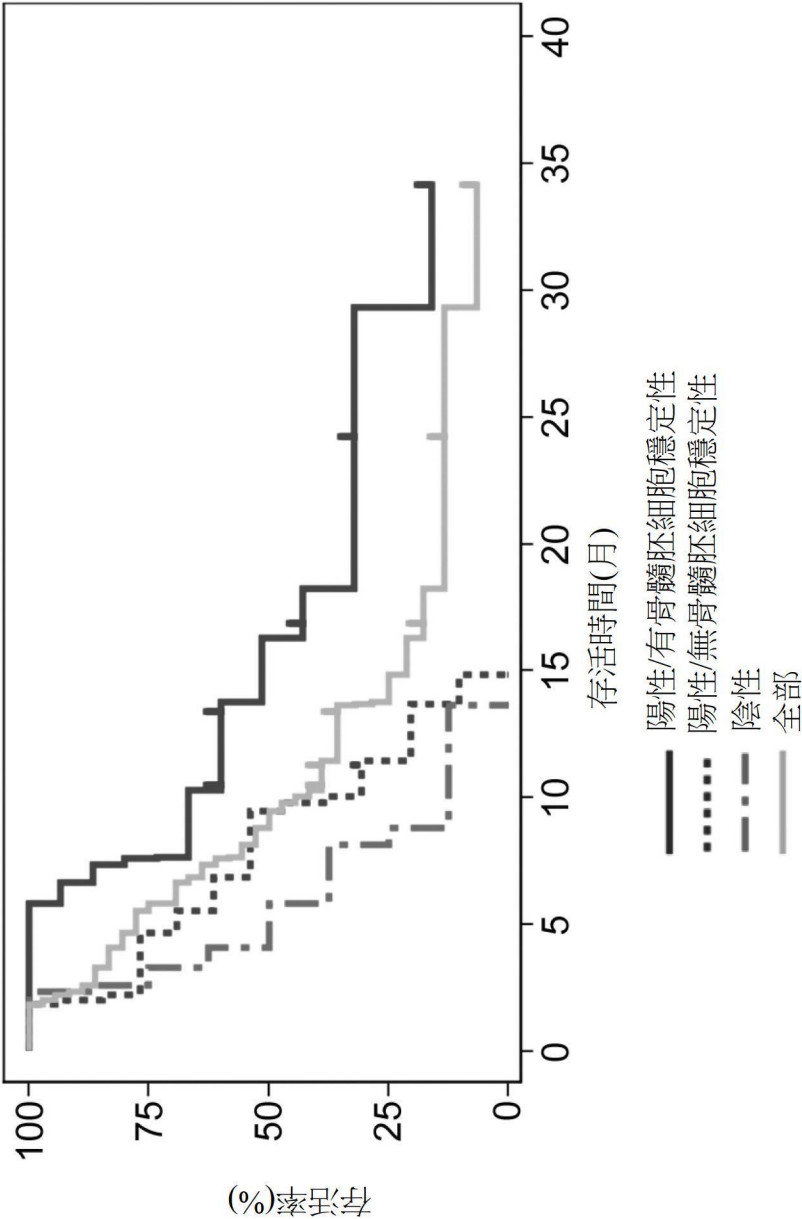


四聚物檢定之判定

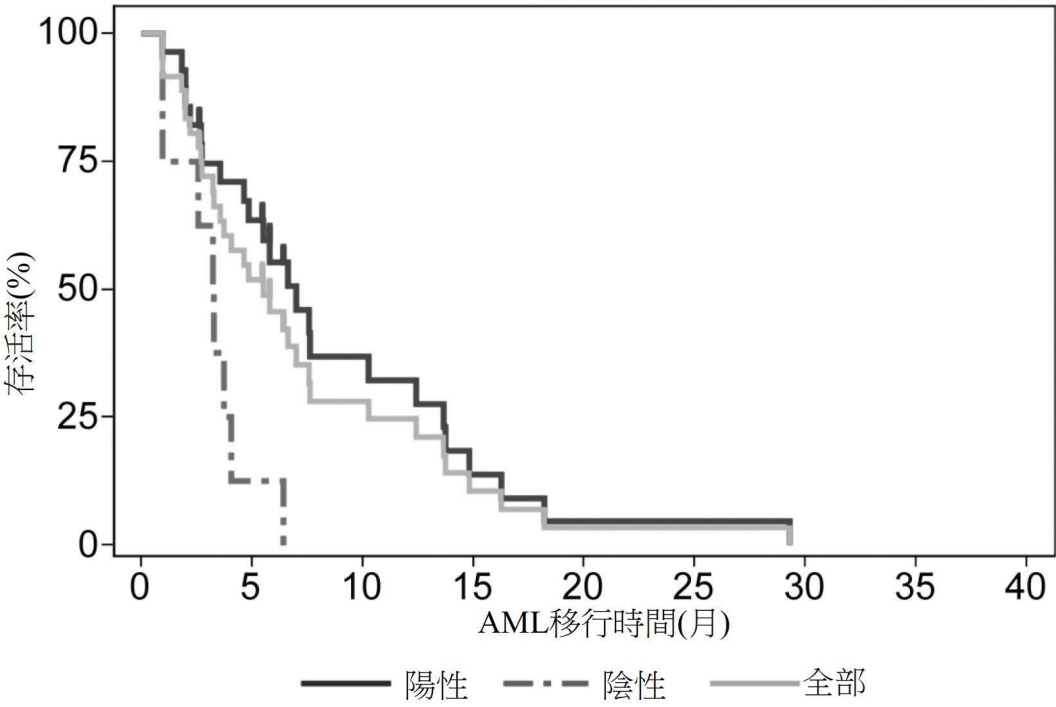
◆藉由DTH反應而分組



【圖8】



【圖9】

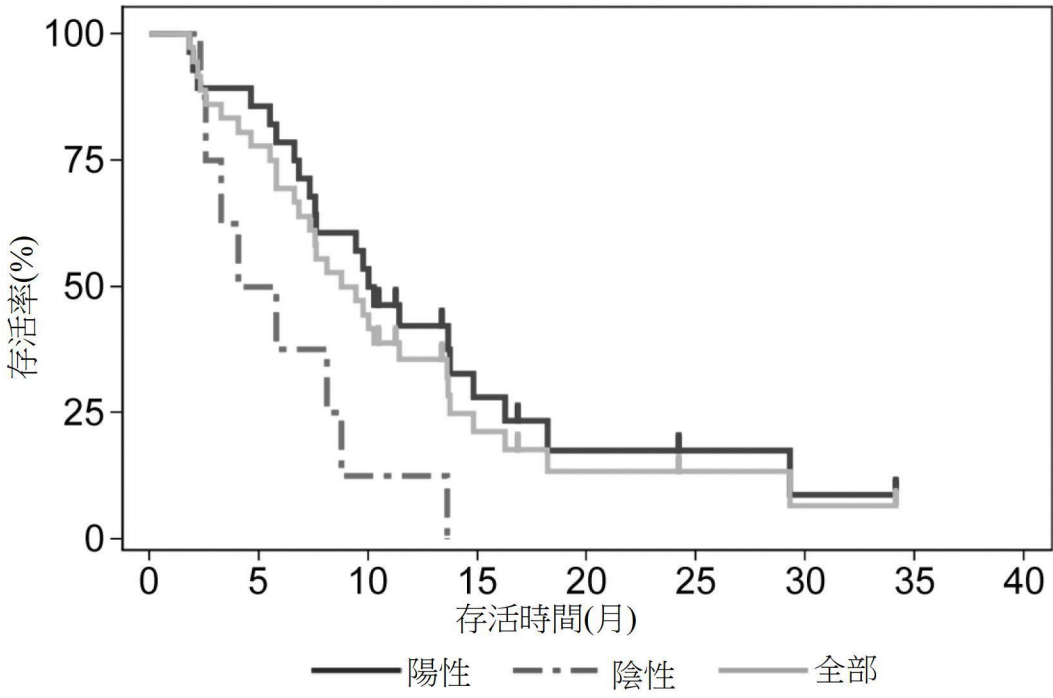


	IR：陽性	IR：陰性	全部
可評價對象數	N=28	N=8	N=36

P值(對數等級)

0.0016

【圖10】

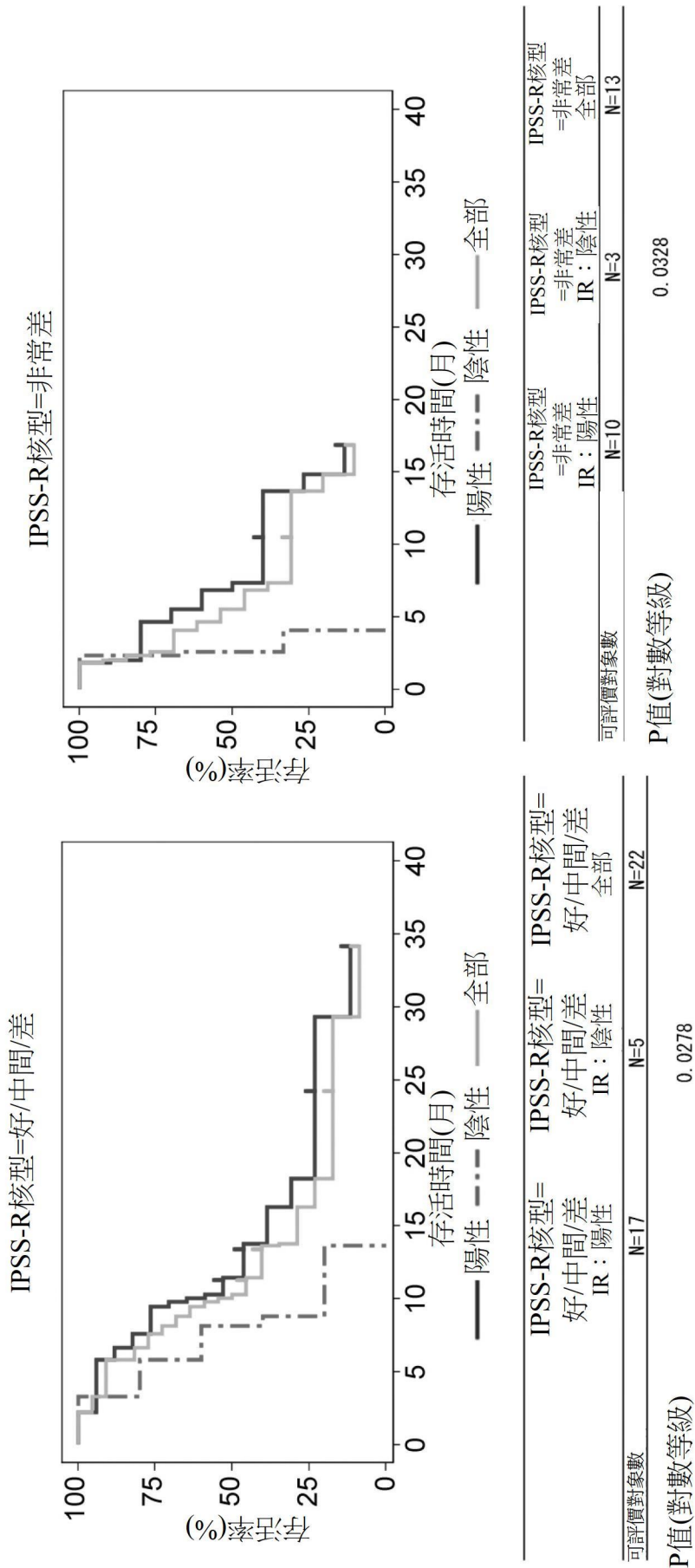


	IR：陽性	IR：陰性	全部
可評價對象數	N=28	N=8	N=36

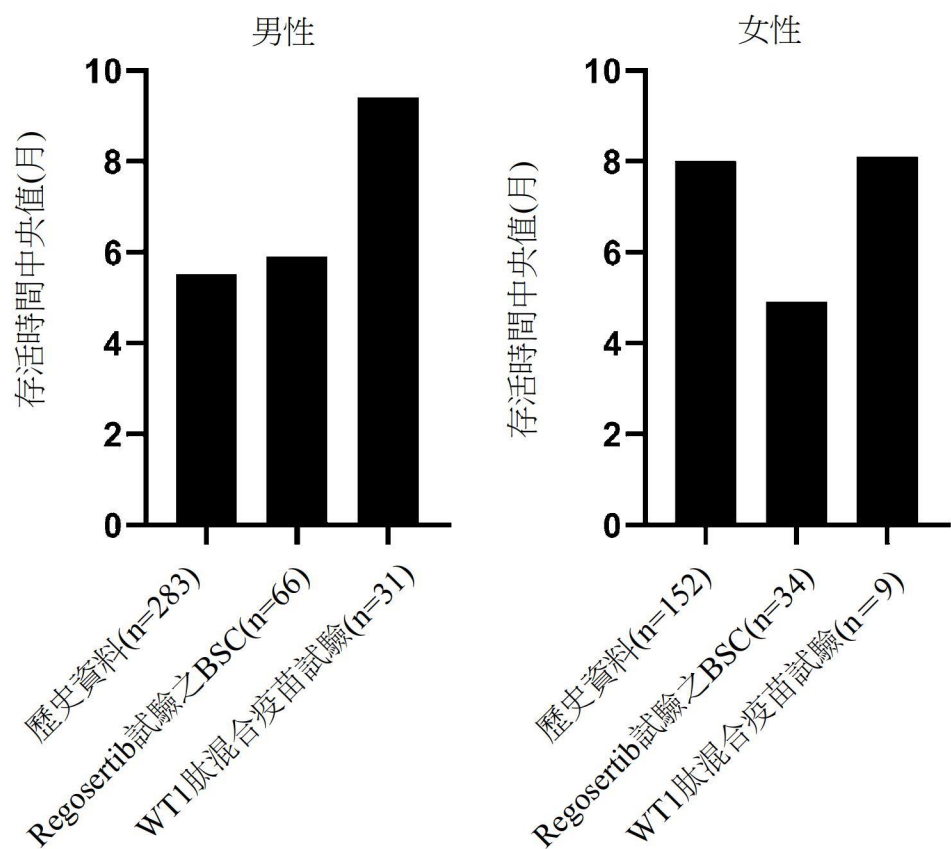
P值(對數等級)

0.0067

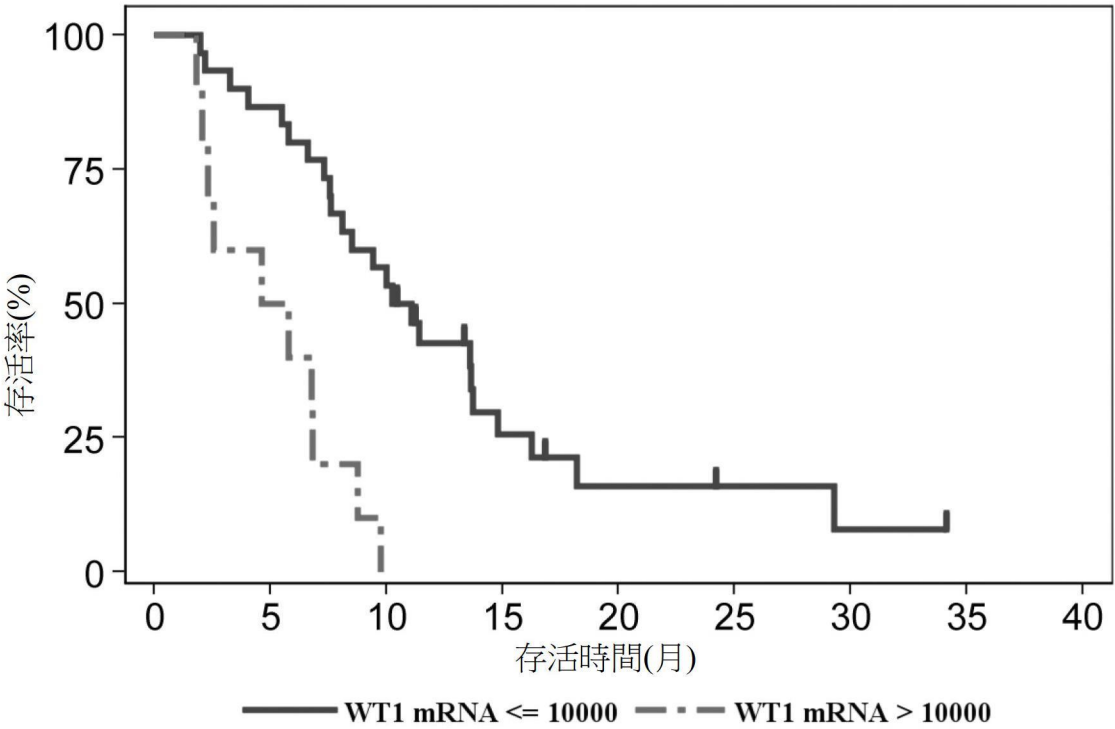
【圖11】



【圖12】

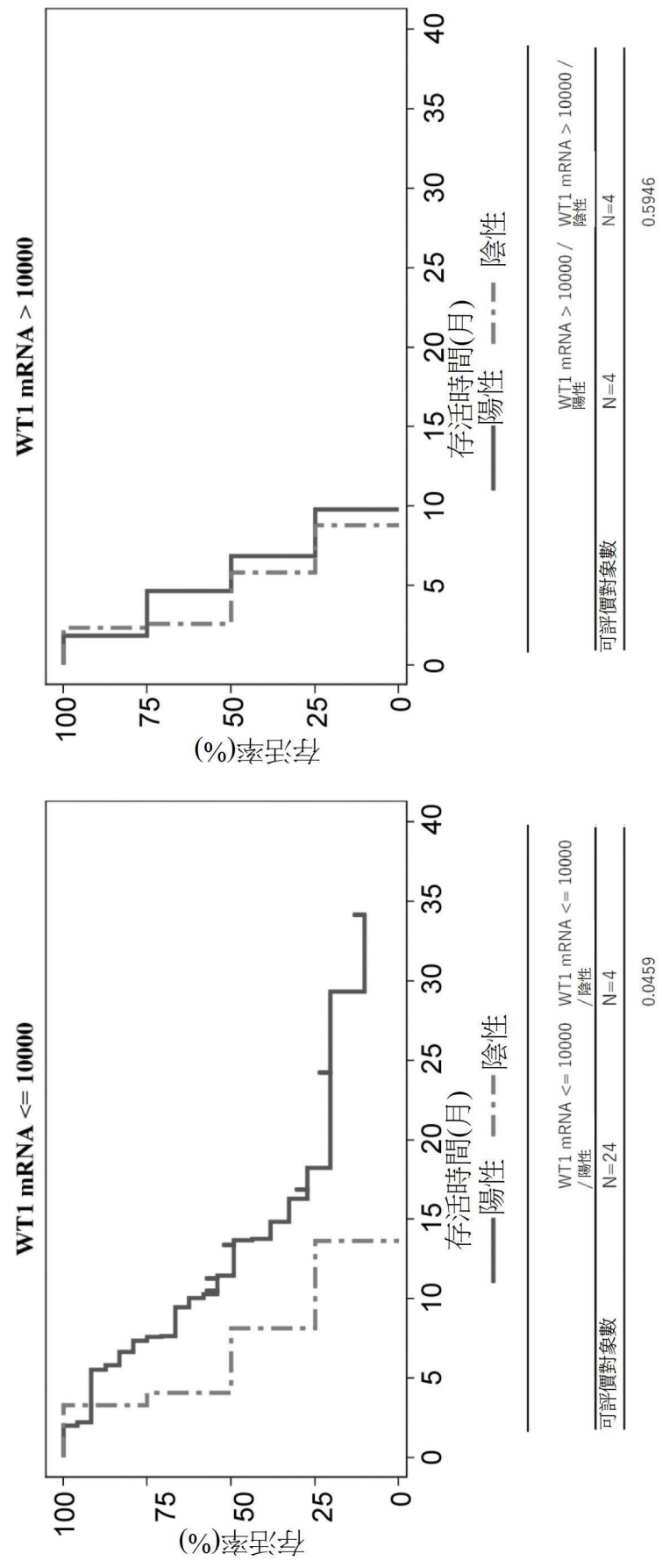


【圖13】

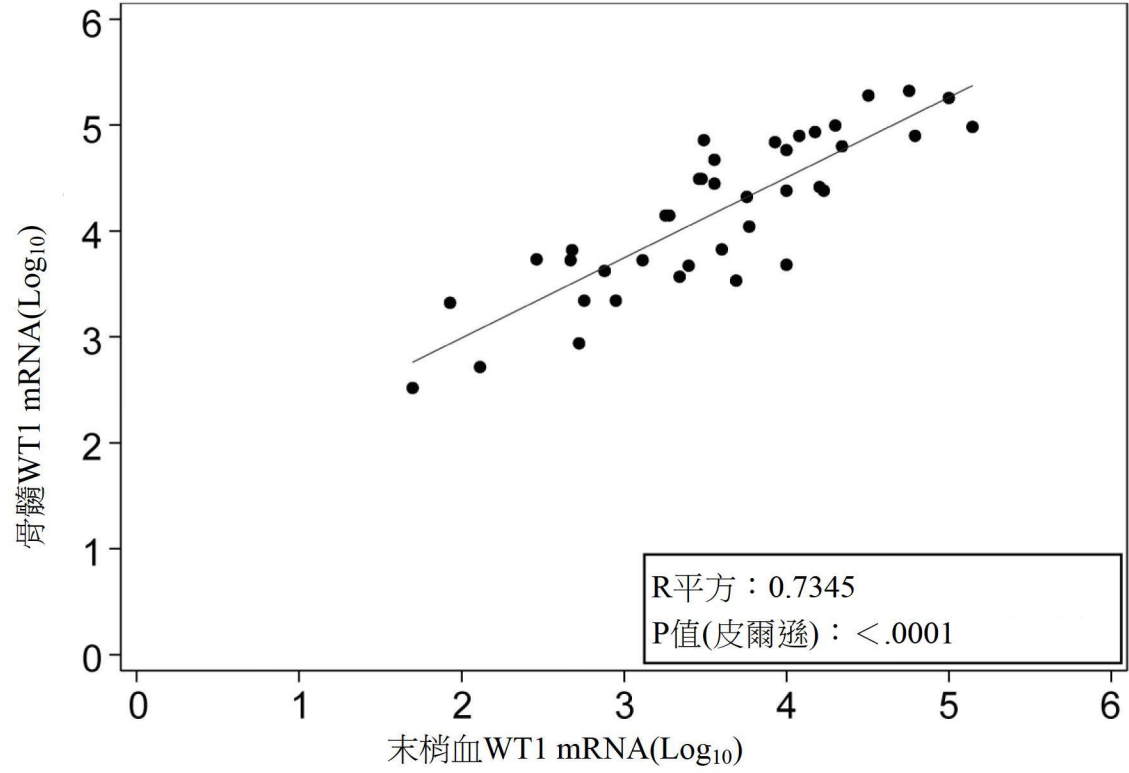


	WT1 mRNA ≤ 10000	WT1 mRNA > 10000
可評價對象數	N=30	N=10
P值(對數等級)		0.0001

【圖14】



【圖15】



【圖16】