

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-527564  
(P2015-527564A)

(43) 公表日 平成27年9月17日(2015.9.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>GO 1 N 33/574 (2006.01)</b>	GO 1 N 33/574 Z N A Z	4 C 0 8 6
<b>GO 1 N 33/53 (2006.01)</b>	GO 1 N 33/53 N	4 H 0 4 5
<b>GO 1 N 33/564 (2006.01)</b>	GO 1 N 33/564 Z	
<b>A 6 1 K 31/517 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/517	
<b>C 0 7 D 239/94 (2006.01)</b>	C 0 7 D 239/94 C S P	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 80 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2015-515492 (P2015-515492)  
 (86) (22) 出願日 平成25年6月4日 (2013.6.4)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年1月23日 (2015.1.23)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/061430  
 (87) 国際公開番号 W02013/182537  
 (87) 国際公開日 平成25年12月12日 (2013.12.12)  
 (31) 優先権主張番号 12171126.1  
 (32) 優先日 平成24年6月7日 (2012.6.7)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

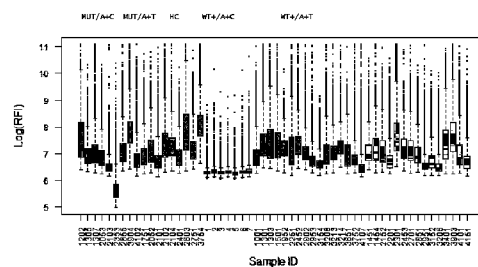
(71) 出願人 306021192  
 エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチエン  
 ゲゼルシャフト  
 スイス、ツェハーラー 4070 パーゼル、グ  
 レンツァッハーシュトラッセ 124 番  
 (74) 代理人 100109726  
 弁理士 園田 吉隆  
 (74) 代理人 100101199  
 弁理士 小林 義教  
 (72) 発明者 ベルント, ペーター  
 スイス国 ツェハーラー 4056 パーゼ  
 ル, ミットラレ シュトラッセ 138  
 (72) 発明者 クルークハンマー, バルバラ  
 ドイツ国 79618 ラインフェルデン  
 , イム ビーフアング 22  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自己免疫抗体

(57) 【要約】

本発明は、一般的には、非小細胞肺癌に関連するバイオマーカー、並びにヒト被験体における非小細胞肺癌の検出及び診断のための方法及び組成物に関する。

Figure 1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ヒト被験体における非小細胞肺癌の診断方法であって、

ヒト被験体の血液サンプル中の突然変異したヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される自己抗体のレベルを測定することを含み、健常者集団のヒト被験体を代表する前記自己抗体のレベルと比較した、ヒト被験体の血液サンプル中の突然変異したヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される、前記自己抗体のレベルの増加が、非小細胞肺癌の指標となる方法。

## 【請求項 2】

前記自己抗体が、配列番号554、配列番号555、配列番号556、配列番号557、配列番号558、配列番号559、及び配列番号560からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記自己抗体が、配列番号1、配列番号2、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号72、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号77、配列番号78、配列番号79、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号83、配列番号84、配列番号85、配列番号86、配列番号87、配列番号88、配列番号89、配列番号90、配列番号91、配列番号92、配列番号93、配列番号94、配列番号95、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列番号101、配列番号103、配列番号104、配列番号105、配列番号106、配列番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号112、配列番号113、配列番号114、配列番号115、配列番号116、配列番号117、配列番号118、配列番号119、配列番号120、配列番号121、配列番号122、配列番号123、配列番号124、配列番号125、配列番号126、配列番号127、配列番号128、配列番号129、配列番号130、配列番号131、配列番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号135、配列番号136、配列番号137、配列番号138、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列番号142、配列番号143、配列番号144、配列番号145、配列番号146、配列番号147、配列番号148、配列番号149、配列番号150、配列番号151、配列番号152、配列番号153、配列番号154、配列番号155、配列番号156、配列番号157、配列番号158、配列番号159、配列番号160、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、配列番号170、配列番号171、配列番号172、配列番号173、配列番号174、配列番号175、配列番号176、配列番号177、配列番号178、配列番号179、配列番号180、配列番号181、配列番号182、配列番号183、配列番号184、配列番号185、配列番号186、配列番号187、配列番号188、配列番号189、配列番号190、配列番号191、配列番号192、配列番号193、配列番号194、配列番号195、配列番号196、配列番号197、配列番号198、配列番号199、配列番号200、配列番号201、配列番号202、配列番号203、配列番号204、配列番号205、配列番号206

10

20

30

40

50



、配列番号460、配列番号461、配列番号462、配列番号463、配列番号464  
 、配列番号465、配列番号466、配列番号467、配列番号468、配列番号469  
 、配列番号470、配列番号471、配列番号472、配列番号473、配列番号474  
 、配列番号475、配列番号476、配列番号477、配列番号478、配列番号479  
 、配列番号480、配列番号481、配列番号482、配列番号483、配列番号484  
 、配列番号485、配列番号486、配列番号487、配列番号488、配列番号489  
 、配列番号490、配列番号491、配列番号492、配列番号493、配列番号494  
 、配列番号495、配列番号496、配列番号497、配列番号498、配列番号499  
 、配列番号500、配列番号501、配列番号502、配列番号503、配列番号504  
 、配列番号505、配列番号506、配列番号507、配列番号508、配列番号509 10  
 、配列番号510、配列番号511、配列番号512、配列番号513、配列番号514  
 、配列番号515、配列番号516、配列番号517、配列番号518、配列番号522  
 、配列番号523、配列番号524、配列番号526、配列番号527、配列番号528  
 、配列番号529、配列番号530、配列番号531、配列番号532、配列番号533  
 、配列番号534、配列番号535、配列番号536、配列番号537、配列番号538  
 、配列番号539、配列番号540、配列番号541、配列番号542、配列番号543  
 、配列番号544、配列番号545、配列番号546、配列番号547、配列番号548  
 、配列番号549、配列番号550、配列番号551、配列番号552、配列番号553  
 、配列番号554、配列番号555、配列番号557、配列番号559、配列番号560  
 、配列番号562、配列番号563、配列番号564、配列番号565、配列番号567 20  
 、配列番号568、配列番号569、配列番号570、配列番号571、配列番号572  
 、配列番号573、配列番号574、配列番号575、配列番号576、配列番号577  
 、配列番号578、配列番号579、配列番号580、配列番号581、配列番号582  
 、配列番号583、配列番号584、配列番号585、配列番号586、配列番号587  
 、配列番号588、配列番号589、配列番号590、配列番号591、配列番号592  
 、配列番号593、配列番号594、配列番号595、配列番号596、配列番号597  
 、配列番号598、配列番号599、配列番号601、配列番号604、配列番号605  
 、配列番号606、配列番号607、配列番号608、配列番号609、配列番号610  
 、配列番号611、配列番号612、配列番号613、配列番号614、配列番号615  
 、配列番号616、配列番号617、配列番号618及び配列番号619からなる群より 30  
 選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、請求項1又は請求項2に記載  
 の方法。

【請求項4】

前記自己抗体が、配列番号1、配列番号2、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7及び配列番号15からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

前記自己抗体が、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31 40  
 、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号72、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号77、配列番号78、配列番号79、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号83、配列番号84、配列番号85、配列番号86、配列番号87、配列番号88、配列番号89、 50



番号 3 4 3、配列番号 3 4 4、配列番号 3 4 5、配列番号 3 4 6、配列番号 3 4 7、配列  
番号 3 4 8、配列番号 3 4 9、配列番号 3 5 0、配列番号 3 5 1、配列番号 3 5 2、配列  
番号 3 5 3、配列番号 3 5 4、配列番号 3 5 5、配列番号 3 5 6、配列番号 3 5 7、配列  
番号 3 5 8、配列番号 3 5 9、配列番号 3 6 0、配列番号 3 6 1、配列番号 3 6 2、配列  
番号 3 6 3、配列番号 3 6 4、配列番号 3 6 5、配列番号 3 6 6、配列番号 3 6 7、配列  
番号 3 6 8、配列番号 3 6 9、配列番号 3 7 1、配列番号 3 7 2、配列番号 3 7 4、配列  
番号 3 7 5、配列番号 3 7 6、配列番号 3 7 7、配列番号 3 7 8、配列番号 3 7 9、配列  
番号 3 8 0、配列番号 3 8 1、配列番号 3 8 2、配列番号 3 8 3、配列番号 3 8 4、配列  
番号 3 8 5、配列番号 3 8 6、配列番号 3 8 7、配列番号 3 8 8、配列番号 3 8 9、配列  
番号 3 9 0、配列番号 3 9 1、配列番号 3 9 2、配列番号 3 9 3、配列番号 3 9 4、配列 10  
番号 3 9 5、配列番号 3 9 6、配列番号 3 9 7、配列番号 3 9 8、配列番号 3 9 9、配列  
番号 4 0 0、配列番号 4 0 1、配列番号 4 0 2、配列番号 4 0 3、配列番号 4 0 4、配列  
番号 4 0 5、配列番号 4 0 6、配列番号 4 0 7、配列番号 4 0 8、配列番号 4 0 9、配列  
番号 4 1 0、配列番号 4 1 1、配列番号 4 1 2、配列番号 4 1 3、配列番号 4 1 4、配列  
番号 4 1 5、配列番号 4 1 6、配列番号 4 1 7、配列番号 4 1 8、配列番号 4 1 9、配列  
番号 4 2 0、配列番号 4 2 1、配列番号 4 2 2、配列番号 4 2 3、配列番号 4 2 4、配列  
番号 4 2 5、配列番号 4 2 6、配列番号 4 2 7、配列番号 4 2 8、配列番号 4 2 9、配列  
番号 4 3 0、配列番号 4 3 1、配列番号 4 3 2、配列番号 4 3 3、配列番号 4 3 4、配列  
番号 4 3 5、配列番号 4 3 6、配列番号 4 3 7、配列番号 4 3 8、配列番号 4 3 9、配列  
番号 4 4 0、配列番号 4 4 1、配列番号 4 4 2、配列番号 4 4 3、配列番号 4 4 4、配列 20  
番号 4 4 5、配列番号 4 4 6、配列番号 4 4 7、配列番号 4 4 8、配列番号 4 4 9、配列  
番号 4 5 0、配列番号 4 5 1、配列番号 4 5 2、配列番号 4 5 3、配列番号 4 5 4、配列  
番号 4 5 5、配列番号 4 5 6、配列番号 4 5 7、配列番号 4 5 8、配列番号 4 5 9、配列  
番号 4 6 0、配列番号 4 6 1、配列番号 4 6 2、配列番号 4 6 3、配列番号 4 6 4、配列  
番号 4 6 5、配列番号 4 6 6、配列番号 4 6 7、配列番号 4 6 8、配列番号 4 6 9、配列  
番号 4 7 0、配列番号 4 7 1、配列番号 4 7 2、配列番号 4 7 3、配列番号 4 7 4、配列  
番号 4 7 5、配列番号 4 7 6、配列番号 4 7 7、配列番号 4 7 8、配列番号 4 7 9、配列  
番号 4 8 0、配列番号 4 8 1、配列番号 4 8 2、配列番号 4 8 3、配列番号 4 8 4、配列  
番号 4 8 5、配列番号 4 8 6、配列番号 4 8 7、配列番号 4 8 8、配列番号 4 8 9、配列  
番号 4 9 0、配列番号 4 9 1、配列番号 4 9 2、配列番号 4 9 3、配列番号 4 9 4、配列 30  
番号 4 9 5、配列番号 4 9 6、配列番号 4 9 7、配列番号 4 9 8、配列番号 4 9 9、配列  
番号 5 0 0、配列番号 5 0 1、配列番号 5 0 2、配列番号 5 0 3、配列番号 5 0 4、配列  
番号 5 0 5、配列番号 5 0 6、配列番号 5 0 7、配列番号 5 0 8、配列番号 5 0 9、配列  
番号 5 1 0、配列番号 5 1 1、配列番号 5 1 2、配列番号 5 1 3、配列番号 5 1 4、配列  
番号 5 1 5、配列番号 5 1 6 及び配列番号 5 1 7 からなる群より選択される、突然変異し  
た E G F R ペプチドを認識する、請求項 1 から請求項 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記自己抗体が、配列番号 5 1 8、配列番号 5 2 2、配列番号 5 2 3、配列番号 5 2 4  
、配列番号 5 2 6、配列番号 5 2 7、配列番号 5 2 8、配列番号 5 2 9、配列番号 5 3 0  
、配列番号 5 3 1、配列番号 5 3 2、配列番号 5 3 3、配列番号 5 3 4、配列番号 5 3 5 40  
、配列番号 5 3 6、配列番号 5 3 7、配列番号 5 3 8、配列番号 5 3 9、配列番号 5 4 0  
、配列番号 5 4 1、配列番号 5 4 2、配列番号 5 4 3、配列番号 5 4 4、配列番号 5 4 5  
、配列番号 5 4 6、配列番号 5 4 7、配列番号 5 4 8、配列番号 5 4 9、配列番号 5 5 0  
、配列番号 5 5 1、配列番号 5 5 2、配列番号 5 5 3、配列番号 5 5 4、配列番号 5 5 5  
、配列番号 5 5 7、配列番号 5 5 9、配列番号 5 6 0、配列番号 5 6 2、配列番号 5 6 3  
、配列番号 5 6 4、配列番号 5 6 5、配列番号 5 6 7、配列番号 5 6 8、配列番号 5 6 9  
、配列番号 5 7 0、配列番号 5 7 1、配列番号 5 7 2、配列番号 5 7 3、配列番号 5 7 4  
、配列番号 5 7 5、配列番号 5 7 6、配列番号 5 7 7、配列番号 5 7 8、配列番号 5 7 9  
、配列番号 5 8 0、配列番号 5 8 1、配列番号 5 8 2、配列番号 5 8 3、配列番号 5 8 4  
、配列番号 5 8 5、配列番号 5 8 6、配列番号 5 8 7、配列番号 5 8 8、配列番号 5 8 9 50

、配列番号590、配列番号591、配列番号592、配列番号593、配列番号594、配列番号595、配列番号596、配列番号597、配列番号598、配列番号599及び配列番号601からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

前記自己抗体が、配列番号604、配列番号605、配列番号606、配列番号607、配列番号608、配列番号609、配列番号610、配列番号611、配列番号612、配列番号613、配列番号614、配列番号615、配列番号616、配列番号617、配列番号618及び配列番号619からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項8】

前記ヒト被験体の前記血液サンプル中の自己抗体のレベルが、健常者集団のヒト被験体を代表する前記自己抗体のレベルよりも5倍高い、請求項1から請求項7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

患者に対してエルロチニブ又は薬学的に許容される塩、特にエルロチニブ塩酸塩を投与することを含む、請求項1から請求項8のいずれか1項に記載の方法により同定されたNSCLC患者の治療に使用するための、エルロチニブ又は薬学的に許容される塩、特にエルロチニブ塩酸塩。

【請求項10】

エルロチニブ又はその薬学的に許容される塩、特にエルロチニブ塩酸塩、による治療に対するNSCLC患者の応答を予測するための自己抗体の使用であって、抗体が請求項1から請求項8のいずれか1項に記載の方法により同定されたものである、使用。

20

【請求項11】

ヒト被験体の血液サンプル中の突然変異したヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される、一又は複数の自己抗体のレベルを検出するためのキットであって、健常者集団のヒト被験体を代表する前記自己抗体のレベルと比較した、ヒト被験体の血液サンプル中の突然変異したヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される前記自己抗体のレベルの増加が、非小細胞肺癌の指標となるキット。

【請求項12】

前記自己抗体が、配列番号554、配列番号555、配列番号556、配列番号557、配列番号558、配列番号559、及び配列番号560からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、請求項11に記載のキット。

30

【請求項13】

前記自己抗体が、配列番号1、配列番号2、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7及び配列番号15からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、請求項11に記載のキット。

【請求項14】

前記自己抗体が、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号72、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号77、配列番号78、配列番号79、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号83、配列

40

50



番号 3 3 8、配列番号 3 3 9、配列番号 3 4 0、配列番号 3 4 1、配列番号 3 4 2、配列  
番号 3 4 3、配列番号 3 4 4、配列番号 3 4 5、配列番号 3 4 6、配列番号 3 4 7、配列  
番号 3 4 8、配列番号 3 4 9、配列番号 3 5 0、配列番号 3 5 1、配列番号 3 5 2、配列  
番号 3 5 3、配列番号 3 5 4、配列番号 3 5 5、配列番号 3 5 6、配列番号 3 5 7、配列  
番号 3 5 8、配列番号 3 5 9、配列番号 3 6 0、配列番号 3 6 1、配列番号 3 6 2、配列  
番号 3 6 3、配列番号 3 6 4、配列番号 3 6 5、配列番号 3 6 6、配列番号 3 6 7、配列  
番号 3 6 8、配列番号 3 6 9、配列番号 3 7 1、配列番号 3 7 2、配列番号 3 7 4、配列  
番号 3 7 5、配列番号 3 7 6、配列番号 3 7 7、配列番号 3 7 8、配列番号 3 7 9、配列  
番号 3 8 0、配列番号 3 8 1、配列番号 3 8 2、配列番号 3 8 3、配列番号 3 8 4、配列  
番号 3 8 5、配列番号 3 8 6、配列番号 3 8 7、配列番号 3 8 8、配列番号 3 8 9、配列 10  
番号 3 9 0、配列番号 3 9 1、配列番号 3 9 2、配列番号 3 9 3、配列番号 3 9 4、配列  
番号 3 9 5、配列番号 3 9 6、配列番号 3 9 7、配列番号 3 9 8、配列番号 3 9 9、配列  
番号 4 0 0、配列番号 4 0 1、配列番号 4 0 2、配列番号 4 0 3、配列番号 4 0 4、配列  
番号 4 0 5、配列番号 4 0 6、配列番号 4 0 7、配列番号 4 0 8、配列番号 4 0 9、配列  
番号 4 1 0、配列番号 4 1 1、配列番号 4 1 2、配列番号 4 1 3、配列番号 4 1 4、配列  
番号 4 1 5、配列番号 4 1 6、配列番号 4 1 7、配列番号 4 1 8、配列番号 4 1 9、配列  
番号 4 2 0、配列番号 4 2 1、配列番号 4 2 2、配列番号 4 2 3、配列番号 4 2 4、配列  
番号 4 2 5、配列番号 4 2 6、配列番号 4 2 7、配列番号 4 2 8、配列番号 4 2 9、配列  
番号 4 3 0、配列番号 4 3 1、配列番号 4 3 2、配列番号 4 3 3、配列番号 4 3 4、配列  
番号 4 3 5、配列番号 4 3 6、配列番号 4 3 7、配列番号 4 3 8、配列番号 4 3 9、配列 20  
番号 4 4 0、配列番号 4 4 1、配列番号 4 4 2、配列番号 4 4 3、配列番号 4 4 4、配列  
番号 4 4 5、配列番号 4 4 6、配列番号 4 4 7、配列番号 4 4 8、配列番号 4 4 9、配列  
番号 4 5 0、配列番号 4 5 1、配列番号 4 5 2、配列番号 4 5 3、配列番号 4 5 4、配列  
番号 4 5 5、配列番号 4 5 6、配列番号 4 5 7、配列番号 4 5 8、配列番号 4 5 9、配列  
番号 4 6 0、配列番号 4 6 1、配列番号 4 6 2、配列番号 4 6 3、配列番号 4 6 4、配列  
番号 4 6 5、配列番号 4 6 6、配列番号 4 6 7、配列番号 4 6 8、配列番号 4 6 9、配列  
番号 4 7 0、配列番号 4 7 1、配列番号 4 7 2、配列番号 4 7 3、配列番号 4 7 4、配列  
番号 4 7 5、配列番号 4 7 6、配列番号 4 7 7、配列番号 4 7 8、配列番号 4 7 9、配列  
番号 4 8 0、配列番号 4 8 1、配列番号 4 8 2、配列番号 4 8 3、配列番号 4 8 4、配列  
番号 4 8 5、配列番号 4 8 6、配列番号 4 8 7、配列番号 4 8 8、配列番号 4 8 9、配列 30  
番号 4 9 0、配列番号 4 9 1、配列番号 4 9 2、配列番号 4 9 3、配列番号 4 9 4、配列  
番号 4 9 5、配列番号 4 9 6、配列番号 4 9 7、配列番号 4 9 8、配列番号 4 9 9、配列  
番号 5 0 0、配列番号 5 0 1、配列番号 5 0 2、配列番号 5 0 3、配列番号 5 0 4、配列  
番号 5 0 5、配列番号 5 0 6、配列番号 5 0 7、配列番号 5 0 8、配列番号 5 0 9、配列  
番号 5 1 0、配列番号 5 1 1、配列番号 5 1 2、配列番号 5 1 3、配列番号 5 1 4、配列  
番号 5 1 5、配列番号 5 1 6 及び配列番号 5 1 7 からなる群より選択される、突然変異し  
た E G F R ペプチドを認識する、請求項 1 1 に記載のキット。

【請求項 1 5】

前記自己抗体が、配列番号 5 1 8、配列番号 5 2 2、配列番号 5 2 3、配列番号 5 2 4  
、配列番号 5 2 6、配列番号 5 2 7、配列番号 5 2 8、配列番号 5 2 9、配列番号 5 3 0 40  
、配列番号 5 3 1、配列番号 5 3 2、配列番号 5 3 3、配列番号 5 3 4、配列番号 5 3 5  
、配列番号 5 3 6、配列番号 5 3 7、配列番号 5 3 8、配列番号 5 3 9、配列番号 5 4 0  
、配列番号 5 4 1、配列番号 5 4 2、配列番号 5 4 3、配列番号 5 4 4、配列番号 5 4 5  
、配列番号 5 4 6、配列番号 5 4 7、配列番号 5 4 8、配列番号 5 4 9、配列番号 5 5 0  
、配列番号 5 5 1、配列番号 5 5 2、配列番号 5 5 3、配列番号 5 5 4、配列番号 5 5 5  
、配列番号 5 5 7、配列番号 5 5 9、配列番号 5 6 0、配列番号 5 6 2、配列番号 5 6 3  
、配列番号 5 6 4、配列番号 5 6 5、配列番号 5 6 7、配列番号 5 6 8、配列番号 5 6 9  
、配列番号 5 7 0、配列番号 5 7 1、配列番号 5 7 2、配列番号 5 7 3、配列番号 5 7 4  
、配列番号 5 7 5、配列番号 5 7 6、配列番号 5 7 7、配列番号 5 7 8、配列番号 5 7 9  
、配列番号 5 8 0、配列番号 5 8 1、配列番号 5 8 2、配列番号 5 8 3、配列番号 5 8 4 50

、配列番号585、配列番号586、配列番号587、配列番号588、配列番号589、配列番号590、配列番号591、配列番号592、配列番号593、配列番号594、配列番号595、配列番号596、配列番号597、配列番号598、配列番号599及び配列番号601からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、請求項11に記載のキット。

【請求項16】

前記自己抗体が、配列番号604、配列番号605、配列番号606、配列番号607、配列番号608、配列番号609、配列番号610、配列番号611、配列番号612、配列番号613、配列番号614、配列番号615、配列番号616、配列番号617、配列番号618及び配列番号619からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、請求項11に記載のキット。

10

【請求項17】

ヒト被験体における非小細胞肺癌の診断方法であって、

ヒト被験体の血液サンプル中のヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される自己抗体のレベルを測定することを含み、健常者集団のヒト被験体を代表する前記自己抗体のレベルと比較した、ヒト被験体の血液サンプル中のヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される前記自己抗体のレベルの増加が、非小細胞肺癌の指標となる方法。

【請求項18】

前記自己抗体が、配列番号519、配列番号520、配列番号521及び配列番号561からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、請求項16に記載の方法。

20

【請求項19】

前記自己抗体が、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号72、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号77、配列番号78、配列番号79、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号83、配列番号84、配列番号85、配列番号86、配列番号87、配列番号88、配列番号89、配列番号90、配列番号91、配列番号92、配列番号93、配列番号94、配列番号95、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列番号101、配列番号102、配列番号103、配列番号104、配列番号105、配列番号106、配列番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号112、配列番号113、配列番号114、配列番号115、配列番号116、配列番号117、配列番号118、配列番号119、配列番号120、配列番号121、配列番号122、配列番号123、配列番号124、配列番号125、配列番号126、配列番号127、配列番号128、配列番号129、配列番号130、配列番号131、配列番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号135、配列番号136、配列番号137、配列番号138、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列番号142、配列番号143、配列番号144、配列番号145、配列番号146、配列番号147、配列番号148、配列番号149、配列番号150、配列番号151、配列番号152、配列番

30

40

50



号403、配列番号404、配列番号405、配列番号406、配列番号407、配列番号408、配列番号409、配列番号410、配列番号411、配列番号412、配列番号413、配列番号414、配列番号415、配列番号416、配列番号417、配列番号418、配列番号419、配列番号420、配列番号421、配列番号422、配列番号423、配列番号424、配列番号425、配列番号426、配列番号427、配列番号428、配列番号429、配列番号430、配列番号431、配列番号432、配列番号433、配列番号434、配列番号435、配列番号436、配列番号437、配列番号438、配列番号439、配列番号440、配列番号441、配列番号442、配列番号443、配列番号444、配列番号445、配列番号446、配列番号447、配列番号448、配列番号449、配列番号450、配列番号451、配列番号452、配列番号453、配列番号454、配列番号455、配列番号456、配列番号457、配列番号458、配列番号459、配列番号460、配列番号461、配列番号462、配列番号463、配列番号464、配列番号465、配列番号466、配列番号467、配列番号468、配列番号469、配列番号470、配列番号471、配列番号472、配列番号473、配列番号474、配列番号475、配列番号476、配列番号477、配列番号478、配列番号479、配列番号480、配列番号481、配列番号482、配列番号483、配列番号484、配列番号485、配列番号486、配列番号487、配列番号488、配列番号489、配列番号490、配列番号491、配列番号492、配列番号493、配列番号494、配列番号495、配列番号496、配列番号497、配列番号498、配列番号499、配列番号500、配列番号501、配列番号502、配列番号503、配列番号504、配列番号505、配列番号506、配列番号507、配列番号508、配列番号509、配列番号510、配列番号511、配列番号512、配列番号513、配列番号514、配列番号515、配列番号516、配列番号517、配列番号518、配列番号519、配列番号520、配列番号521、配列番号522、配列番号523、配列番号524、配列番号525、配列番号526、配列番号527、配列番号528、配列番号529、配列番号530、配列番号531、配列番号532、配列番号533、配列番号534、配列番号535、配列番号536、配列番号537、配列番号538、配列番号539、配列番号540、配列番号541、配列番号542、配列番号543、配列番号544、配列番号545、配列番号546、配列番号547、配列番号548、配列番号549、配列番号550、配列番号551、配列番号552、配列番号553、配列番号554、配列番号555、配列番号556、配列番号557、配列番号558、配列番号559、配列番号560、配列番号561、配列番号562、配列番号563、配列番号564、配列番号565、配列番号566、配列番号567、配列番号568、配列番号569、配列番号570、配列番号571、配列番号572、配列番号573、配列番号574、配列番号575、配列番号576、配列番号577、配列番号578、配列番号579、配列番号580、配列番号581、配列番号582、配列番号583、配列番号584、配列番号585、配列番号586、配列番号587、配列番号588、配列番号589、配列番号590、配列番号591、配列番号592、配列番号593、配列番号594、配列番号595、配列番号596、配列番号597、配列番号598、配列番号599、配列番号600、配列番号601、配列番号602、配列番号603、配列番号604、配列番号605、配列番号606、配列番号607、配列番号608、配列番号609、配列番号610、配列番号611、配列番号612、配列番号613、配列番号614、配列番号615、配列番号616、配列番号617、配列番号618、及び配列番号619からなる群より選択される、EGFRペプチドを認識する、請求項17又は請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記自己抗体が、配列番号3、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号64、配列番号102、配列番号309、配列番号370、配列番号373、配列番号519、配列番号520、配列番号521、配列番号525、配列番号556、配列番号558、配列番号561、配列番

号566、配列番号600、配列番号602及び配列番号603からなる群より選択されるEGFRペプチドを認識する、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

ヒト被験体の血液サンプル中の自己抗体のレベルが、健常者集団のヒト被験体を代表する前記自己抗体のレベルよりも5倍高い、請求項17から請求項20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】

患者に対してエルロチニブ又はその薬学的に許容される塩、特にエルロチニブ塩酸塩を投与することを含む、請求項17から請求項21のいずれか1項に記載の方法によって同定されたNSCLC患者の治療に使用するための、エルロチニブ又はその薬学的に許容される塩、特にエルロチニブ塩酸塩。

10

【請求項23】

エルロチニブ又はその薬学的に許容される塩、特にエルロチニブ塩酸塩、による治療に対するNSCLC患者の応答を予測するための自己抗体の使用であって、抗体が請求項17から請求項21のいずれか1項に記載の方法により同定されたものである、使用。

【請求項24】

ヒト被験体の血液サンプル中のヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される、一又は複数の自己抗体のレベルを検出するためのキットであって、健常者集団のヒト被験体を代表する前記自己抗体のレベルと比較した、ヒト被験体の血液サンプル中のヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される前記自己抗体のレベルの増加が、非小細胞肺癌の指標となるキット。

20

【請求項25】

前記自己抗体が、配列番号3、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号64、配列番号102、配列番号309、配列番号370、配列番号373、配列番号519、配列番号520、配列番号521、配列番号525、配列番号556、配列番号558、配列番号561、配列番号566、配列番号600、配列番号602及び配列番号603からなる群より選択されるEGFRペプチドを認識する、請求項24に記載のキット。

【請求項26】

前記自己抗体が、配列番号519、配列番号520、配列番号521、及び配列番号561からなる群より選択されるEGFRペプチドを認識する、請求項25に記載のキット。

30

【請求項27】

a)ヒト被験者の血液サンプル中の、突然変異したヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される自己抗体のレベルを測定することと、

b)基準レベルと前記自己抗体のレベルを比較することと、

c)前記自己抗体の前記レベルが前記基準レベルより高い場合、非小細胞肺癌の診断を提供することと

を含む、ヒト被験体における非小細胞肺癌の診断方法。

【請求項28】

a)被験者の血液サンプル中の、突然変異したヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される自己抗体のレベルを測定することと、

b)基準レベルと前記自己抗体のレベルを比較することと、

c)前記自己抗体の前記レベルが前記基準レベルより高い場合、治療を推奨することとを含む、ヒト被験体における非小細胞肺癌の診断方法。

40

【請求項29】

前記自己抗体が、配列番号554、配列番号555、配列番号556、配列番号557、配列番号558、配列番号559、及び配列番号560からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、請求項27又は請求項28に記載の方法。

【請求項30】

50





、配列番号529、配列番号530、配列番号531、配列番号532、配列番号533  
 、配列番号534、配列番号535、配列番号536、配列番号537、配列番号538  
 、配列番号539、配列番号540、配列番号541、配列番号542、配列番号543  
 、配列番号544、配列番号545、配列番号546、配列番号547、配列番号548  
 、配列番号549、配列番号550、配列番号551、配列番号552、配列番号553  
 、配列番号554、配列番号555、配列番号557、配列番号559、配列番号560  
 、配列番号562、配列番号563、配列番号564、配列番号565、配列番号567  
 、配列番号568、配列番号569、配列番号570、配列番号571、配列番号572  
 、配列番号573、配列番号574、配列番号575、配列番号576、配列番号577  
 、配列番号578、配列番号579、配列番号580、配列番号581、配列番号582  
 、配列番号583、配列番号584、配列番号585、配列番号586、配列番号587  
 、配列番号588、配列番号589、配列番号590、配列番号591、配列番号592  
 、配列番号593、配列番号594、配列番号595、配列番号596、配列番号597  
 、配列番号598、配列番号599、配列番号601、配列番号604、配列番号605  
 、配列番号606、配列番号607、配列番号608、配列番号609、配列番号610  
 、配列番号611、配列番号612、配列番号613、配列番号614、配列番号615  
 、配列番号616、配列番号617、配列番号618及び配列番号619からなる群より  
 選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、請求項28から請求項29のい  
 ずれか1項に記載の方法。

10

20

【請求項31】

前記自己抗体が、配列番号1、配列番号2、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配  
 列番号7及び配列番号15からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを  
 認識する、請求項27から請求項30のいずれか1項に記載の方法。

【請求項32】

前記自己抗体が、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番  
 号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配  
 列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31  
 、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号  
 37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列  
 番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、  
 配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号5  
 4、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番  
 号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号65、配列番号66、配  
 列番号67、配列番号68、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号72  
 、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号77、配列番号  
 78、配列番号79、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号83、配列  
 番号84、配列番号85、配列番号86、配列番号87、配列番号88、配列番号89、  
 配列番号90、配列番号91、配列番号92、配列番号93、配列番号94、配列番号9  
 5、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列  
 番号101、配列番号103、配列番号104、配列番号105、配列番号106、配列  
 番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列  
 番号112、配列番号113、配列番号114、配列番号115、配列番号116、配列  
 番号117、配列番号118、配列番号119、配列番号120、配列番号121、配列  
 番号122、配列番号123、配列番号124、配列番号125、配列番号126、配列  
 番号127、配列番号128、配列番号129、配列番号130、配列番号131、配列  
 番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号135、配列番号136、配列  
 番号137、配列番号138、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列  
 番号142、配列番号143、配列番号144、配列番号145、配列番号146、配列  
 番号147、配列番号148、配列番号149、配列番号150、配列番号151、配列  
 番号152、配列番号153、配列番号154、配列番号155、配列番号156、配列

30

40

50



番号 4 1 0、配列番号 4 1 1、配列番号 4 1 2、配列番号 4 1 3、配列番号 4 1 4、配列番号 4 1 5、配列番号 4 1 6、配列番号 4 1 7、配列番号 4 1 8、配列番号 4 1 9、配列番号 4 2 0、配列番号 4 2 1、配列番号 4 2 2、配列番号 4 2 3、配列番号 4 2 4、配列番号 4 2 5、配列番号 4 2 6、配列番号 4 2 7、配列番号 4 2 8、配列番号 4 2 9、配列番号 4 3 0、配列番号 4 3 1、配列番号 4 3 2、配列番号 4 3 3、配列番号 4 3 4、配列番号 4 3 5、配列番号 4 3 6、配列番号 4 3 7、配列番号 4 3 8、配列番号 4 3 9、配列番号 4 4 0、配列番号 4 4 1、配列番号 4 4 2、配列番号 4 4 3、配列番号 4 4 4、配列番号 4 4 5、配列番号 4 4 6、配列番号 4 4 7、配列番号 4 4 8、配列番号 4 4 9、配列番号 4 5 0、配列番号 4 5 1、配列番号 4 5 2、配列番号 4 5 3、配列番号 4 5 4、配列番号 4 5 5、配列番号 4 5 6、配列番号 4 5 7、配列番号 4 5 8、配列番号 4 5 9、配列番号 4 6 0、配列番号 4 6 1、配列番号 4 6 2、配列番号 4 6 3、配列番号 4 6 4、配列番号 4 6 5、配列番号 4 6 6、配列番号 4 6 7、配列番号 4 6 8、配列番号 4 6 9、配列番号 4 7 0、配列番号 4 7 1、配列番号 4 7 2、配列番号 4 7 3、配列番号 4 7 4、配列番号 4 7 5、配列番号 4 7 6、配列番号 4 7 7、配列番号 4 7 8、配列番号 4 7 9、配列番号 4 8 0、配列番号 4 8 1、配列番号 4 8 2、配列番号 4 8 3、配列番号 4 8 4、配列番号 4 8 5、配列番号 4 8 6、配列番号 4 8 7、配列番号 4 8 8、配列番号 4 8 9、配列番号 4 9 0、配列番号 4 9 1、配列番号 4 9 2、配列番号 4 9 3、配列番号 4 9 4、配列番号 4 9 5、配列番号 4 9 6、配列番号 4 9 7、配列番号 4 9 8、配列番号 4 9 9、配列番号 5 0 0、配列番号 5 0 1、配列番号 5 0 2、配列番号 5 0 3、配列番号 5 0 4、配列番号 5 0 5、配列番号 5 0 6、配列番号 5 0 7、配列番号 5 0 8、配列番号 5 0 9、配列番号 5 1 0、配列番号 5 1 1、配列番号 5 1 2、配列番号 5 1 3、配列番号 5 1 4、配列番号 5 1 5、配列番号 5 1 6 及び配列番号 5 1 7 からなる群より選択される、突然変異した E G F R ペプチドを認識する、請求項 2 7 から請求項 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 3 3】

前記自己抗体が、配列番号 5 1 8、配列番号 5 2 2、配列番号 5 2 3、配列番号 5 2 4、配列番号 5 2 6、配列番号 5 2 7、配列番号 5 2 8、配列番号 5 2 9、配列番号 5 3 0、配列番号 5 3 1、配列番号 5 3 2、配列番号 5 3 3、配列番号 5 3 4、配列番号 5 3 5、配列番号 5 3 6、配列番号 5 3 7、配列番号 5 3 8、配列番号 5 3 9、配列番号 5 4 0、配列番号 5 4 1、配列番号 5 4 2、配列番号 5 4 3、配列番号 5 4 4、配列番号 5 4 5、配列番号 5 4 6、配列番号 5 4 7、配列番号 5 4 8、配列番号 5 4 9、配列番号 5 5 0、配列番号 5 5 1、配列番号 5 5 2、配列番号 5 5 3、配列番号 5 5 4、配列番号 5 5 5、配列番号 5 5 7、配列番号 5 5 9、配列番号 5 6 0、配列番号 5 6 2、配列番号 5 6 3、配列番号 5 6 4、配列番号 5 6 5、配列番号 5 6 7、配列番号 5 6 8、配列番号 5 6 9、配列番号 5 7 0、配列番号 5 7 1、配列番号 5 7 2、配列番号 5 7 3、配列番号 5 7 4、配列番号 5 7 5、配列番号 5 7 6、配列番号 5 7 7、配列番号 5 7 8、配列番号 5 7 9、配列番号 5 8 0、配列番号 5 8 1、配列番号 5 8 2、配列番号 5 8 3、配列番号 5 8 4、配列番号 5 8 5、配列番号 5 8 6、配列番号 5 8 7、配列番号 5 8 8、配列番号 5 8 9、配列番号 5 9 0、配列番号 5 9 1、配列番号 5 9 2、配列番号 5 9 3、配列番号 5 9 4、配列番号 5 9 5、配列番号 5 9 6、配列番号 5 9 7、配列番号 5 9 8、配列番号 5 9 9 及び配列番号 6 0 1 からなる群より選択される、突然変異した E G F R ペプチドを認識する、請求項 2 7 から請求項 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記自己抗体が、配列番号 6 0 4、配列番号 6 0 5、配列番号 6 0 6、配列番号 6 0 7、配列番号 6 0 8、配列番号 6 0 9、配列番号 6 1 0、配列番号 6 1 1、配列番号 6 1 2、配列番号 6 1 3、配列番号 6 1 4、配列番号 6 1 5、配列番号 6 1 6、配列番号 6 1 7、配列番号 6 1 8 及び配列番号 6 1 9 からなる群より選択される、突然変異した E G F R ペプチドを認識する、請求項 2 7 から請求項 3 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記ヒト被験体の前記血液サンプル中の自己抗体のレベルが、健常者集団のヒト被験体

を代表する前記自己抗体のレベルよりも5倍高い、請求項27から請求項34のいずれか1項に記載の方法。

【請求項36】

a) ヒト被験体の血液サンプル中の、ヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される前記自己抗体のレベルを測定することと、  
 b) 基準レベルと前記自己抗体の前記レベルを比較することと、  
 c) 前記自己抗体のレベルが前記基準レベルより高い場合、非小細胞肺癌の診断を提供することと  
 を含む、ヒト被験体における非小細胞肺癌の診断方法。

【請求項37】

a) ヒト被験体の血液サンプル中の、ヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される前記自己抗体のレベルを測定することと、  
 b) 基準レベルと前記自己抗体の前記レベルを比較することと、  
 c) 前記自己抗体のレベルが前記基準レベルより高いとき、治療を推奨することと  
 を含む、ヒト被験体における非小細胞肺癌の診断方法。

【請求項38】

前記自己抗体が、配列番号3、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号64、配列番号102、配列番号309、配列番号370、配列番号373、配列番号519、配列番号520、配列番号521、配列番号525、配列番号556、配列番号558、配列番号561、配列番号566、配列番号600、配列番号602及び配列番号603からなる群より選択されるEGFRペプチドを認識する、請求項36又は請求項37に記載の方法。

【請求項39】

ヒト被験体の血液サンプル中の自己抗体のレベルが、健常者集団のヒト被験体を代表する前記自己抗体のレベルよりも5倍高い、請求項36から請求項38のいずれか1項に記載の方法。

【請求項40】

治療がエルロチニブである、請求項28から請求項35、請求項37から請求項39のいずれか1項に記載の方法。

【請求項41】

本明細書に記載される発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、非小細胞肺癌と診断された患者について、血清中の自己抗体を検出することを含み、エルロチニブでの治療から最も恩恵を受けるであろう患者を同定するための方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

Tarceva(登録商標)は、上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ(TKI)の経口活性がある強力な阻害剤である。

【0003】

エルロチニブ塩酸塩は、化学療法による治療後に進行した非小細胞肺癌(NSCLC)患者のための単剤治療として、化学療法(ファーストライン治療)中、又は化学療法(セカンド/サードライン治療)で失敗した後の進行していない患者のための維持療法として、承認されているTarceva(登録商標)中の活性成分である。Tarceva(登録商標)はまた、EUにおいて、腫瘍、EGFR活性化突然変異を有する患者のファーストライン治療として承認されている。

【0004】

異常なタンパク質の発現は、癌及びウイルス感染において一般的である。哺乳動物の免疫

10

20

30

40

50

系は、細胞の形質転換(ネオ抗原)によって誘導されたタンパク質を認識し、且つ、ネオ抗原に対する耐性が発現中に確立していない細胞にネオ抗原が発現する細胞を効果的に排除する特殊な機能を含んでいる。免疫系のこのアームは、ウイルス感染、自発的染色体及び細胞分裂機構の異常、又は発癌物質によって誘発される形質の変異によって引き起こされるゲノム再配列に対して有効であると考えられている。最初の細胞傷害性免疫応答-CD8 + T細胞によってMHC I複合体に提示された異常型タンパク質の認識によって媒介される-は速く、効果的であるが、ウイルス感染症又は異常細胞クローンに対する持続的応答は、プロフェッショナル抗原提示細胞のMHC II複合体を経由して細胞外のペプチド(細胞傷害性免疫応答の最初の段階で溶解した細胞から生じうる)の提示後に活性化されるCD4 + Tヘルパー細胞の共刺激効果を必要とする。さらに、これらの細胞は、ウイルス又は異常なタンパク質への持続的なB細胞応答および抗体を誘導しうる。CD8 + T細胞の数が多し腫瘍の浸潤は、結腸直腸癌における従来の腫瘍の進行よりも良好な予後マーカーであることが示されており(Koizumi、Hojōら2007<sup>1</sup>)、それは独立して、癌細胞型のほぼ全ての主要な固形癌における予後良好と関連している。

10

#### 【0005】

自己抗体は、癌の日常診療ではよく知られている。多くの癌自己抗体は、通常、胚組織で発現されるタンパク質であり、したがって、それに対し免疫耐性が確立されていない「外来」タンパク質である。末期癌における血流へのこれらのタンパク質の排出は、体液性免疫応答をもたらす。典型的な例としては、一般的な癌マーカーCEA(癌胎児性抗原)がある。腫瘍は頻繁に不完全なタンパク質プロセッシングを示す。顕著な例には、細胞に局在するプロテアーゼ(不適切にO-グリコシル化されるMUC1のフォームに対する抗MUC1-抗体は、様々な癌に対するバイオマーカーである)によって不適切に切断、又は細胞のグリコシラーゼによって不適切にグリコシル化された(タンパク質が核に標的化された後に正常に切断されたp53のN末端配列に対する自己抗体の存在は、肺癌の最も特異的なバイオマーカーの一つである)タンパク質が含まれる。p53の変異は、しばしば腫瘍において認められているにもかかわらず、このタンパク質に対する自己抗体の特異性はほとんど常にそのタンパク質のN末端に対するものであり、これは、p53の免疫原性を、通常は短命で核内に位置するタンパク質の異所性発現にさらに関連付けている。

20

#### 【0006】

NSCLC患者の血清中の天然EGFRの自己抗体の検出については、Liら<sup>2</sup>によって記載されている。Liら<sup>3</sup>及びChapmanら<sup>4</sup>は、p53、HER2、NY-ESO-1、CAGE、MUC1及びGBU4-5に対する自然自己抗体の検出について記載している。さらに、国際公開第2011073905号<sup>5</sup>は、進行ステージが初期のものから末期のものまで、癌疾患の進行に関連する腫瘍マーカーに関する。

30

#### 【0007】

異常な(異常な量又は位置で変異又は発現した)腫瘍タンパク質は抗体反応を引き起こしうる。腫瘍誘発性自己抗体がしばしば認められ、診断マーカーとしてのそれらの有用性が検討されてきた(Albert及びDarnell 2004<sup>6</sup>)。腫瘍タンパク質に対する自己抗体の絶妙な特異性を有することが見出され得るが、それらのほとんどは、診断検査のために必要な感度を欠いている。

40

#### 【0008】

エルロチニブ塩酸塩の反応を予測する、いくつかの信頼性の高い疫学的及び遺伝子マーカーは当技術分野において当技術分野において既知である。特に、エクソン18~21(受容体の細胞内キナーゼドメイン)におけるEGFR突然変異は、TKI治療に対する良好な応答のみならず、良好な予後にも関連していると説明した(Paz-Ares、Soulieresら2010<sup>7</sup>)。現在知られている唯一の予測マーカー(EGFR活性化突然変異)は、腫瘍の生検が必要とされる場合の診断が困難である。現在、NSCLC患者のわずか約50%しか生検で診断されていない(Reck、Hermesら2011<sup>8</sup>)。TKIの有効性の予測マーカーを検出するためのさらに簡便な技術に対して明確な必然性がある。できるだけ多くの患者が、なるべく早期にエルロチニブ治療の恩恵を受けることができるよう、応答する可能性がない患

50

者用の他の治療選択肢を模索しながら、診断時の応答者を識別することが望ましい。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、ヒト被験体における癌の診断方法を提供するという点で、その問題を解決する。

【0010】

本発明は、ヒト被験体における非小細胞肺癌の診断方法を提供するという点で、その問題を解決する。

【0011】

本発明は、突然変異したEGFR配列に対する抗体を提供することによって、ヒト被験体における非小細胞肺癌の診断方法を提供するという点で、その問題を解決する。

10

【0012】

本明細書に記載の方法によって同定された患者は、特に、エルロチニブ又はその医薬的に許容される塩、特にエルロチニブ塩酸塩を用いた治療に応答するNSCLC患者である。

【0013】

我々は、現存する自己抗体、特に変異したEGFR配列に対する自己抗体が、驚くほど診断検査に必要な感度を有していることを見出した。

【0014】

EGFRは、通常は細胞膜に結合し、血液中には流れ出ない。EGFRは、いくつかの成体組織で大量に発見された正常な成人のタンパク質である。免疫耐性は、このタンパク質及び多くのその変異体に対して確立されることが期待されている。ほとんど全ての配列は、分子の細胞質部分に属し、プロフェッショナル抗原提示細胞には認識されない。変異は、EGFR分子のほんの一部のみに影響を与える。

20

【0015】

特段に定義されない限り、本明細書で使用される全ての用語は、本発明が属する技術の当業者によって一般的に理解されるように、同じ意味を有する。

【0016】

用語「健常者集団のヒト被験体を代表する自己抗体のレベル」は、NSCLCに罹患していない患者の集団の血清中の自己抗体の平均レベルの推定値を意味する。

【0017】

用語「NSCLC患者を代表する自己抗体のレベル」は、NSCLCに罹患している患者の個体群の血清中の自己抗体の平均レベルの推定値を意味する。

30

【0018】

用語「全生存期間(OS)」は、治療の最中及び後に、患者が疾患の診断から生存する時間の長さを指す。当業者は理解するように、患者が、他の患者サブグループと比較して統計学的に有意に長い平均生存時間を有する患者のサブグループに属している場合、患者の全生存期間が改善又は延長される。

【0019】

用語「無増悪生存期間(PFS)」とは、治療の間及びその後に、治療担当医師又は治験責任医師の評価によると、患者の病気は悪化しない、即ち進行しない疾患の診断からの時間の長さを指す。当業者は理解するように、患者が、同様の状況の患者の対照群の平均無増悪生存期間と比較して、より長期間疾患が進行しない患者のサブグループに属する場合、患者の無増悪生存期間が改善又は拡張される。

40

【0020】

用語「患者」は、治療が望まれる任意の単一の哺乳動物を意味する。特に、「患者」は、ヒト被験体である。より具体的には、患者が癌、特にNSCLCに罹患しているヒト被験体である。

【0021】

用語「自己抗体」は、患者の免疫システムによって生成された、一又は複数の患者自身のタンパク質に対するタンパク質の一種である。

50

## 【0022】

用語「アミノ酸」は、アラニン(3文字コード：ala、1文字コード：A)、アルギニン(arg、R)、アスパラギン(asn、N)、アスパラギン酸(asp、D)、システイン(cys、C)、グルタミン(gln、Q)、グルタミン酸(glu、E)、グリシン(gly、G)、ヒスチジン(his、H)、イソロイシン(ile、I)、ロイシン(leu、L)、リジン(lys、K)、メチオニン(met、M)、フェニルアラニン(phe、F)、プロリン(pro、P)、セリン(ser、S)、スレオニン(thr、T)、トリプトファン(trp、W)、チロシン(tyr、Y)、及びバリン(val、V)を含む天然に生じるカルボキシ-アミノ酸の群を示す。

## 【0023】

本明細書で用いられるように、「治療」(及び「治療する(treat)」または「治療している(treating)」など文法上の変形)は、治療されている個体の自然経過を変えようと試みる臨床的介入を指し、予防のために、または臨床病理の過程においてのいずれかで実行できる。治療の望ましい効果は、限定されないが、疾患の発症又は再発を予防すること、症状の緩和、疾患の直接的または間接的な病理学的帰結の縮小、転移を予防すること、疾患の進行の速度を遅らせること、疾患状態の改善又は緩和、及び寛解又は予後の改善を含む。

## 【0024】

本明細書で使用する用語「遺伝子」は、遺伝子の変異体を含む。「変異体」という用語は、GenBank登録番号によって与えられる核酸配列と実質的に同様な核酸配列に関する。用語「実質的に同様」は、当業者によってよく理解される。特に、遺伝子変異体は、ヒト集団における最も一般的な対立遺伝子の核酸配列と比較して、ヌクレオチド交換を示す対立遺伝子であってもよい。好ましくは、そのような実質的に同様の核酸配列は、少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%の最も一般的な対立遺伝子の配列類似性を有する。用語「変異体」は、スプライス変異体をも意味する。

## 【0025】

用語「変異」は、ゲノム配列の変化を指す。これらのランダムな配列は、細胞内の突然で自発的な変化として定義しうる。突然変異は、配列におけるいくつかの異なる種類の変化を生じうる；即ち、これらは、効果がないか、遺伝子の生産物を変更させるか、又は遺伝子の正常又は完全な機能を妨げうる。用語「体細胞突然変異」は、受け継ぐことも、子孫に引き継ぐこともない遺伝子構造の変化を指す。

## 【0026】

本明細書で使用する「治療を推奨する」という語句は、患者が治療法に従って適切に治療されたか、又はされていないかを確認するため、患者のサンプル中のバイオマーカー又は自己抗体のレベル又は存在に関して、生成された情報又はデータを使用することを意味する。いくつかの実施態様において、治療は薬剤を含んでもよい。情報又はデータは、書面、口頭、又は電子形式のいずれでもよい。いくつかの実施態様において、作成された情報又はデータの使用とは、通信、提示、報告、保管、送信、転送、供給、送信、提供、調剤、又はこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施態様において、通信、提示、報告、保管、送信、転送、供給、送信、提供、調剤、又はこれらの組み合わせは、コンピューティングデバイス、分析ユニット又はこれらの組み合わせによって行われる。いくつかの実施態様において、通信、提示、報告、送信、保存、転送、供給、送信、提供、調剤、又はこれらの組み合わせは、実験又は医療の専門家によって行われる。いくつかの実施態様において、情報又はデータは基準レベルとバイオマーカー又は自己抗体のレベルとの比較を含む。いくつかの実施態様において、情報又はデータは、バイオマーカー又は自己抗体がサンプル中に存在するか否かの指標を含む。いくつかの実施態様において、情報又はデータは、その薬剤を含む療法で患者が適切に治療されたか、又は適切に治療されていないことを示す指標を含む。いくつかの実施態様において、治療剤はエルロチニブである。

## 【0027】

10

20

30

40

50

本明細書中で用いる「診断の提供」とは、特許における疾患を診断するため、患者のサンプル中のバイオマーカー又は自己抗体のレベル又は存在に関して作成された情報又はデータを使用することを意味する。情報又はデータは、書面、口頭、又は電子形式のいずれでもよい。いくつかの実施態様において、作成された情報又はデータの使用とは、提示、報告、保管、送信、転送、供給、送信、提供、調剤、又はこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施態様において、提示、報告、保管、送信、転送、供給、送信、提供、調剤、又はこれらの組み合わせは、コンピューティングデバイス、分析ユニット又はこれらの組み合わせによって行われる。いくつかの実施態様において、情報又はデータは基準レベルとバイオマーカー又は自己抗体のレベルとの比較を含む。いくつかの実施態様において、情報又はデータは、バイオマーカー又は自己抗体がサンプル中に存在するか否かの指標を含む。いくつかの実施態様において、情報又はデータは、患者がその疾患であると診断されたことの指標を含む。いくつかの実施態様において、疾患は非小細胞肺癌である。

10

#### 【0028】

T A S K試験の間、生検材料を収集し、最も頻出する体細胞突然変異、即ちエクソン19での欠失、及びエクソン21での点突然変異の存在について、腫瘍細胞を試験した。T A S K試験の間の血清サンプルは、全ての患者から様々な時点(投与前、8日目、22日目及び増悪時)で採取し、E G F Rに対する自己抗体について評価した。

#### 【0029】

これらの患者において、発疹の発現、もしくは長期無増悪生存又は全生存期間を予測する自己抗原性ペプチド配列は、737番目で開始し、756番目を通して延びるE G F R配列から誘導される配列セットを必然的に含む。これらのペプチドは、配列変異体の数を含むが、必然的に746番目から750番目、又はその近くで欠失を有する配列を含む(表2)。

20

#### 【0030】

これは、エクソン19の体細胞変異の欠失の位置に正確に対応しており、T K Iによる治療からの優れた有効性を予測することが知られている(Rosellら2009<sup>9</sup>、Mokら2009<sup>10</sup>)

#### 【0031】

腫瘍組織中のエクソン19における体細胞のE G F R突然変異の存在は、免疫系が耐性を生じないことに対するタンパク質変異体をもたらす。体細胞突然変異は腫瘍内でのみ発生するため、それが患者の血清中に検出されうる自己抗体を誘導する場合、N S C L C組織におけるエクソン19突然変異又はエクソン21変異の存在を結論づけるために使用することができる。このことは、無増悪生存期間の延長及び化学療法に対するチロシンキナーゼ単独療法の優位性を予測することが知られている(Heigener及びReck2011<sup>11</sup>)。

30

#### 【0032】

自己抗体は、生検で腫瘍細胞を得ることなく、患者からの標準的な血液サンプルを用いて検出されうる。臨床研究においてでさえ、有用な腫瘍サンプルの回収率が50%を超えないため、これは、現時点で実務上の大きな利点である(Reck, Hermesら、2011<sup>12</sup>)。

40

#### 【0033】

抗E G F R自己抗体は、健常対照者よりも高い濃度で、N S C L C患者の血液サンプル中で検出されうる(図1)。特に、ペプチド配列は、患者と健常対照者の血清との間の大きな違いとして、免疫原性の高い連続した領域を生じることが確認されている。連続した配列のストレッチを同定し、ここにおいて、癌患者の30%以上の個々のペプチドシグナルの比率は、対照群における最大値に対して、8より大きかった(表1)。

#### 【0034】

タンパク質	配列領域	領域内の自己抗原ペプチドのコンセンサス配列
EGFR	323-336	VRKSKKSEGPSxKV
EGFR	546-564	PREFVENSECIQCHPECL
EGFR	574-591	RGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCP
EGFR	735-762 De11	GEKVKIPVAIK [-S] PKANK
EGFR	739-758 De12	KIPVAIK [-HRK] PTSPK
EGFR	793-806	MPFGCLLDYVREH
EGFR	867-883	KEYHAEGGKVP IKWM
EGFR	986-1002	RMHLPSPTDSNFYRA
EGFR	1081-1095	SIDDTFLPVPEYIN
EGFR	1148-1166	NSTFDSPAHWAKGSHQI

表1：NLSCL患者における自己抗原性の高い連続したEGFR配列

## 【0035】

上記配列は、NSCLCの早期診断のために使用することができる。

## 【0036】

回帰分析は、ペプチドに対する抗体の存在は、無増悪生存期間(PFS)及び全生存期間(OS)の両方に影響を与える有意な証拠を同定した(図2)。サンプル数はペプチドの数に比べて小さく、多くの共変量を考慮する必要があり、個々のペプチドのいずれも十分な統計的有意に到達していないが、我々は、驚くべきことに、様々な独立した統計的アプローチから重複する情報を組み合わせた際に、単変量解析後に得られた多くの候補の中から、関連するペプチドの選択が可能であることを見出した。図3は、表2に列挙された候補配列の選択につながったプロセスを示す。表2に示す、8つのアミノ酸より長い配列又はその任意の連続した部分配列は、候補配列である。

## 【0037】

10

20

30

40

タンパク質	配列領域	領域内の自己抗原ペプチドのコンセンサス配列	ソース
EGFR	737-756	KVKIPVAIKELREATS PKA	PFS～ペプチド及び発疹を伴うEGFR変異陽性患者における治療
EGFR	737-756 De1742-748	KVKIPVAIK-----[SA]PKA	
EGFR	763-776	A[YV]VMASVDNPHVCR	PFSについての統計分析のコンセンサス
EGFR	703-717	LLRILKETE [FS]KKI	
EGFR	825-838	MNYLEDR [RL]LVHRD	
EGFR	296-309	KGNVVTDHGSCVRA	OSについての統計分析のコンセンサス
EGFR	628-641	CTGPGLEGCP TNG	
EGFR	681-727	RLLQEREL [VL]EPLTP SGEAPNQA [LPF]LR [IT]L [KM]ETE [FL]KK [ILL] [KF]VLG [SP]GAFGT	
EGFR	761-780	DEAYVMASVDNPHVCR LLG	
EGFR	830-843	YLEDRLVHRDLA	

10

20

30

表2：NSCLC患者のPFS及びOSに影響を与える抗原配列

【0038】

KVKIPVAIKELREATSPK A	アノテーション
KVKIPVAIK-----APK A	737_V003
KVKIPVAIK---APTS	737_V004
KVKIPVAIKD-----PK A	737_V007
KVKIPVAIKELKA	737_V015
KVKIPVAIKE-----PK A	737_V019
KVKIPVAIKEQKA	737_V024
KVKIPVAIKESKA	737_V029
KVKIPVAIKEV-----PK	737_V037
KVKIPVAIK-----IPK A	737_V039
KVKIPVAIK-----SPK A	737_V054
KVKIPVAIK-----TPK A	737_V057
--KIPVAIKE-----ASP A	739_V010
--KIPVAIKEF-----SPK A	739_V013
--KIPVAIKE-----NSPK A	739_V027
--KIPVAIK-----VASPK A	739_V067
--KIPVAIK-----VPSPK A	739_V070

表3:発疹を発現するEGFR突然変異を有する患者における長期の無増悪生存に対して高い予測可能性を持つペプチド配列の例

【0039】

配列番号1～配列番号15より選択されるEGFRペプチド配列は、NLSCL患者において高い自己抗原性を有する連続した配列である。

【0040】

配列番号16～配列番号517より選択されるEGFRペプチド配列は、エルロチニブ治療に対する発疹のような有害事象の発生と程度を予測するのに有用である。

【0041】

配列番号518～配列番号602より選択されたEGFRペプチド配列、特に、配列番号519、配列番号520、配列番号521及び配列番号561のEGFRペプチド配列と同様に、突然変異した配列番号554、配列番号555、配列番号556、配列番号55

10

20

30

40

50

7、配列番号558、配列番号559及び配列番号560のEGFRペプチド配列は、NSCLC患者の無増悪生存率及び全生存率に影響を与える、特に延長させる抗原配列である。

【0042】

配列番号603～配列番号619より選択されるEGFRペプチド配列は、発疹を発現するEGFR突然変異を有する患者の長期の無増悪生存に対して高い予測可能性がある。

【0043】

これらのペプチド配列に対する抗体は、患者に存在する場合、PFS及びOSに最も影響を与える可能性が高い。患者血清中のこれらの抗体の存在を検出する試験は、治療の指針とすること、及び治療群に患者を層別化することに用いうる。

【0044】

本発明は、ヒト被験体における非小細胞肺癌の診断方法であって、ヒト被験体の血液サンプル中の突然変異したヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される自己抗体のレベルを測定することを含み、健常者集団のヒト被験体を代表する前記自己抗体のレベルと比較した、ヒト被験体の血液サンプル中の変異したヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される、前記自己抗体のレベルの増加が、非小細胞肺癌の指標となる方法を提供する。

【0045】

本発明の特定の実施態様は、突然変異したヒトEGFRを認識する自己抗体のレベルを測定する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0046】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号1、配列番号2、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号72、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号77、配列番号78、配列番号79、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号83、配列番号84、配列番号85、配列番号86、配列番号87、配列番号88、配列番号89、配列番号90、配列番号91、配列番号92、配列番号93、配列番号94、配列番号95、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列番号101、配列番号103、配列番号104、配列番号105、配列番号106、配列番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号112、配列番号113、配列番号114、配列番号115、配列番号116、配列番号117、配列番号118、配列番号119、配列番号120、配列番号121、配列番号122、配列番号123、配列番号124、配列番号125、配列番号126、配列番号127、配列番号128、配列番号129、配列番号130、配列番号131、配列番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号135、配列番号136、配列番号137、配列番号138、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列番号142、配列番号143、配列番号144、配列番号145、配列番号146、配列番号147、配列番号148、配列番号149、配列番号150、配列番号151、配列番号152、配列番号153、配列番号154、配列番号155、配列番号156、配列番号157、配列番号158、配列番号159、配列番号160、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号1

10

20

30

40

50



18、配列番号419、配列番号420、配列番号421、配列番号422、配列番号423、配列番号424、配列番号425、配列番号426、配列番号427、配列番号428、配列番号429、配列番号430、配列番号431、配列番号432、配列番号433、配列番号434、配列番号435、配列番号436、配列番号437、配列番号438、配列番号439、配列番号440、配列番号441、配列番号442、配列番号443、配列番号444、配列番号445、配列番号446、配列番号447、配列番号448、配列番号449、配列番号450、配列番号451、配列番号452、配列番号453、配列番号454、配列番号455、配列番号456、配列番号457、配列番号458、配列番号459、配列番号460、配列番号461、配列番号462、配列番号463、配列番号464、配列番号465、配列番号466、配列番号467、配列番号468、配列番号469、配列番号470、配列番号471、配列番号472、配列番号473、配列番号474、配列番号475、配列番号476、配列番号477、配列番号478、配列番号479、配列番号480、配列番号481、配列番号482、配列番号483、配列番号484、配列番号485、配列番号486、配列番号487、配列番号488、配列番号489、配列番号490、配列番号491、配列番号492、配列番号493、配列番号494、配列番号495、配列番号496、配列番号497、配列番号498、配列番号499、配列番号500、配列番号501、配列番号502、配列番号503、配列番号504、配列番号505、配列番号506、配列番号507、配列番号508、配列番号509、配列番号510、配列番号511、配列番号512、配列番号513、配列番号514、配列番号515、配列番号516、配列番号517、配列番号518、配列番号522、配列番号523、配列番号524、配列番号526、配列番号527、配列番号528、配列番号529、配列番号530、配列番号531、配列番号532、配列番号533、配列番号534、配列番号535、配列番号536、配列番号537、配列番号538、配列番号539、配列番号540、配列番号541、配列番号542、配列番号543、配列番号544、配列番号545、配列番号546、配列番号547、配列番号548、配列番号549、配列番号550、配列番号551、配列番号552、配列番号553、配列番号554、配列番号555、配列番号557、配列番号559、配列番号560、配列番号562、配列番号563、配列番号564、配列番号565、配列番号567、配列番号568、配列番号569、配列番号570、配列番号571、配列番号572、配列番号573、配列番号574、配列番号575、配列番号576、配列番号577、配列番号578、配列番号579、配列番号580、配列番号581、配列番号582、配列番号583、配列番号584、配列番号585、配列番号586、配列番号587、配列番号588、配列番号589、配列番号590、配列番号591、配列番号592、配列番号593、配列番号594、配列番号595、配列番号596、配列番号597、配列番号598、配列番号599、配列番号601、配列番号604、配列番号605、配列番号606、配列番号607、配列番号608、配列番号609、配列番号610、配列番号611、配列番号612、配列番号613、配列番号614、配列番号615、配列番号616、配列番号617、配列番号618及び配列番号619からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

10

20

30

40

【0047】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号1、配列番号2、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7及び配列番号15からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0048】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41

50



配列番号 3 0 1、配列番号 3 0 2、配列番号 3 0 3、配列番号 3 0 4、配列番号 3 0 5、  
 配列番号 3 0 6、配列番号 3 0 7、配列番号 3 0 8、配列番号 3 1 0、配列番号 3 1 1、  
 配列番号 3 1 2、配列番号 3 1 3、配列番号 3 1 4、配列番号 3 1 5、配列番号 3 1 6、  
 配列番号 3 1 7、配列番号 3 1 8、配列番号 3 1 9、配列番号 3 2 0、配列番号 3 2 1、  
 配列番号 3 2 2、配列番号 3 2 3、配列番号 3 2 4、配列番号 3 2 5、配列番号 3 2 6、  
 配列番号 3 2 7、配列番号 3 2 8、配列番号 3 2 9、配列番号 3 3 0、配列番号 3 3 1、  
 配列番号 3 3 2、配列番号 3 3 3、配列番号 3 3 4、配列番号 3 3 5、配列番号 3 3 6、  
 配列番号 3 3 7、配列番号 3 3 8、配列番号 3 3 9、配列番号 3 4 0、配列番号 3 4 1、  
 配列番号 3 4 2、配列番号 3 4 3、配列番号 3 4 4、配列番号 3 4 5、配列番号 3 4 6、  
 配列番号 3 4 7、配列番号 3 4 8、配列番号 3 4 9、配列番号 3 5 0、配列番号 3 5 1、  
 配列番号 3 5 2、配列番号 3 5 3、配列番号 3 5 4、配列番号 3 5 5、配列番号 3 5 6、  
 配列番号 3 5 7、配列番号 3 5 8、配列番号 3 5 9、配列番号 3 6 0、配列番号 3 6 1、  
 配列番号 3 6 2、配列番号 3 6 3、配列番号 3 6 4、配列番号 3 6 5、配列番号 3 6 6、  
 配列番号 3 6 7、配列番号 3 6 8、配列番号 3 6 9、配列番号 3 7 1、配列番号 3 7 2、  
 配列番号 3 7 4、配列番号 3 7 5、配列番号 3 7 6、配列番号 3 7 7、配列番号 3 7 8、  
 配列番号 3 7 9、配列番号 3 8 0、配列番号 3 8 1、配列番号 3 8 2、配列番号 3 8 3、  
 配列番号 3 8 4、配列番号 3 8 5、配列番号 3 8 6、配列番号 3 8 7、配列番号 3 8 8、  
 配列番号 3 8 9、配列番号 3 9 0、配列番号 3 9 1、配列番号 3 9 2、配列番号 3 9 3、  
 配列番号 3 9 4、配列番号 3 9 5、配列番号 3 9 6、配列番号 3 9 7、配列番号 3 9 8、  
 配列番号 3 9 9、配列番号 4 0 0、配列番号 4 0 1、配列番号 4 0 2、配列番号 4 0 3、  
 配列番号 4 0 4、配列番号 4 0 5、配列番号 4 0 6、配列番号 4 0 7、配列番号 4 0 8、  
 配列番号 4 0 9、配列番号 4 1 0、配列番号 4 1 1、配列番号 4 1 2、配列番号 4 1 3、  
 配列番号 4 1 4、配列番号 4 1 5、配列番号 4 1 6、配列番号 4 1 7、配列番号 4 1 8、  
 配列番号 4 1 9、配列番号 4 2 0、配列番号 4 2 1、配列番号 4 2 2、配列番号 4 2 3、  
 配列番号 4 2 4、配列番号 4 2 5、配列番号 4 2 6、配列番号 4 2 7、配列番号 4 2 8、  
 配列番号 4 2 9、配列番号 4 3 0、配列番号 4 3 1、配列番号 4 3 2、配列番号 4 3 3、  
 配列番号 4 3 4、配列番号 4 3 5、配列番号 4 3 6、配列番号 4 3 7、配列番号 4 3 8、  
 配列番号 4 3 9、配列番号 4 4 0、配列番号 4 4 1、配列番号 4 4 2、配列番号 4 4 3、  
 配列番号 4 4 4、配列番号 4 4 5、配列番号 4 4 6、配列番号 4 4 7、配列番号 4 4 8、  
 配列番号 4 4 9、配列番号 4 5 0、配列番号 4 5 1、配列番号 4 5 2、配列番号 4 5 3、  
 配列番号 4 5 4、配列番号 4 5 5、配列番号 4 5 6、配列番号 4 5 7、配列番号 4 5 8、  
 配列番号 4 5 9、配列番号 4 6 0、配列番号 4 6 1、配列番号 4 6 2、配列番号 4 6 3、  
 配列番号 4 6 4、配列番号 4 6 5、配列番号 4 6 6、配列番号 4 6 7、配列番号 4 6 8、  
 配列番号 4 6 9、配列番号 4 7 0、配列番号 4 7 1、配列番号 4 7 2、配列番号 4 7 3、  
 配列番号 4 7 4、配列番号 4 7 5、配列番号 4 7 6、配列番号 4 7 7、配列番号 4 7 8、  
 配列番号 4 7 9、配列番号 4 8 0、配列番号 4 8 1、配列番号 4 8 2、配列番号 4 8 3、  
 配列番号 4 8 4、配列番号 4 8 5、配列番号 4 8 6、配列番号 4 8 7、配列番号 4 8 8、  
 配列番号 4 8 9、配列番号 4 9 0、配列番号 4 9 1、配列番号 4 9 2、配列番号 4 9 3、  
 配列番号 4 9 4、配列番号 4 9 5、配列番号 4 9 6、配列番号 4 9 7、配列番号 4 9 8、  
 配列番号 4 9 9、配列番号 5 0 0、配列番号 5 0 1、配列番号 5 0 2、配列番号 5 0 3、  
 配列番号 5 0 4、配列番号 5 0 5、配列番号 5 0 6、配列番号 5 0 7、配列番号 5 0 8、  
 配列番号 5 0 9、配列番号 5 1 0、配列番号 5 1 1、配列番号 5 1 2、配列番号 5 1 3、  
 配列番号 5 1 4、配列番号 5 1 5、配列番号 5 1 6 及び配列番号 5 1 7 からなる群より選  
 択される、突然変異した E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する  
 。

【 0 0 4 9 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 1 8、配列番号 5 2 2、配列番号 5  
 2 3、配列番号 5 2 4、配列番号 5 2 6、配列番号 5 2 7、配列番号 5 2 8、配列番号 5  
 2 9、配列番号 5 3 0、配列番号 5 3 1、配列番号 5 3 2、配列番号 5 3 3、配列番号 5  
 3 4、配列番号 5 3 5、配列番号 5 3 6、配列番号 5 3 7、配列番号 5 3 8、配列番号 5

39、配列番号540、配列番号541、配列番号542、配列番号543、配列番号544、配列番号545、配列番号546、配列番号547、配列番号548、配列番号549、配列番号550、配列番号551、配列番号552、配列番号553、配列番号554、配列番号555、配列番号557、配列番号559、配列番号560、配列番号562、配列番号563、配列番号564、配列番号565、配列番号567、配列番号568、配列番号569、配列番号570、配列番号571、配列番号572、配列番号573、配列番号574、配列番号575、配列番号576、配列番号577、配列番号578、配列番号579、配列番号580、配列番号581、配列番号582、配列番号583、配列番号584、配列番号585、配列番号586、配列番号587、配列番号588、配列番号589、配列番号590、配列番号591、配列番号592、配列番号593、配列番号594、配列番号595、配列番号596、配列番号597、配列番号598、配列番号599及び配列番号601からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

10

**【0050】**

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号604、配列番号605、配列番号606、配列番号607、配列番号608、配列番号609、配列番号610、配列番号611、配列番号612、配列番号613、配列番号614、配列番号615、配列番号616、配列番号617、配列番号618及び配列番号619からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

20

**【0051】**

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号519、配列番号520、配列番号521、及び配列番号561からなる群より選択される、EGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

**【0052】**

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号554、配列番号555、配列番号556、配列番号557、配列番号558、配列番号559、及び配列番号560からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

**【0053】**

本発明の特定の実施態様は、ヒト被験体の血液サンプル中の自己抗体のレベルが、健常者集団のヒト被験体を代表する自己抗体のレベルよりも5倍高い、本明細書に記載の方法を提供する。

30

**【0054】**

本発明の特定の実施態様は、エルロチニブ又は薬学的に許容される塩、特にエルロチニブ塩酸塩を患者に投与することを含む、本明細書に記載の方法によって同定されたNSCLC患者の治療に用いる、エルロチニブ又はその薬学的に許容される塩、特にエルロチニブ塩酸塩を提供する。

**【0055】**

本発明の特定の実施態様は、エルロチニブ又はその薬学的に許容される塩、特にエルロチニブ塩酸塩、による治療に対するNSCLC患者の応答の予測のための自己抗体の使用であって、抗体が本明細書に記載される方法により同定された、使用を提供する。

40

**【0056】**

本発明の特定の実施態様は、ヒト被験体の血液サンプル中の突然変異したヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される、一又は複数の自己抗体のレベルを検出するためのキットであって、健常者集団のヒト被験体を代表する前記自己抗体のレベルと比較した、ヒト被験体の血液サンプル中の突然変異したヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される、前記自己抗体のレベルの増加が、非小細胞肺癌の指標となるキットを提供する。

**【0057】**

本明細書中に記載される本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号1、配列番号

50

2、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7及び配列番号15からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識するキットを提供する。

【0058】

本明細書中に記載される本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28、配列番号29、配列番号30、配列番号31、配列番号32、配列番号33、配列番号34、配列番号35、配列番号36、配列番号37、配列番号38、配列番号39、配列番号40、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号54、配列番号55、配列番号56、配列番号57、配列番号58、配列番号59、配列番号60、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68、配列番号69、配列番号70、配列番号71、配列番号72、配列番号73、配列番号74、配列番号75、配列番号76、配列番号77、配列番号78、配列番号79、配列番号80、配列番号81、配列番号82、配列番号83、配列番号84、配列番号85、配列番号86、配列番号87、配列番号88、配列番号89、配列番号90、配列番号91、配列番号92、配列番号93、配列番号94、配列番号95、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列番号101、配列番号103、配列番号104、配列番号105、配列番号106、配列番号107、配列番号108、配列番号109、配列番号110、配列番号111、配列番号112、配列番号113、配列番号114、配列番号115、配列番号116、配列番号117、配列番号118、配列番号119、配列番号120、配列番号121、配列番号122、配列番号123、配列番号124、配列番号125、配列番号126、配列番号127、配列番号128、配列番号129、配列番号130、配列番号131、配列番号132、配列番号133、配列番号134、配列番号135、配列番号136、配列番号137、配列番号138、配列番号139、配列番号140、配列番号141、配列番号142、配列番号143、配列番号144、配列番号145、配列番号146、配列番号147、配列番号148、配列番号149、配列番号150、配列番号151、配列番号152、配列番号153、配列番号154、配列番号155、配列番号156、配列番号157、配列番号158、配列番号159、配列番号160、配列番号161、配列番号162、配列番号163、配列番号164、配列番号165、配列番号166、配列番号167、配列番号168、配列番号169、配列番号170、配列番号171、配列番号172、配列番号173、配列番号174、配列番号175、配列番号176、配列番号177、配列番号178、配列番号179、配列番号180、配列番号181、配列番号182、配列番号183、配列番号184、配列番号185、配列番号186、配列番号187、配列番号188、配列番号189、配列番号190、配列番号191、配列番号192、配列番号193、配列番号194、配列番号195、配列番号196、配列番号197、配列番号198、配列番号199、配列番号200、配列番号201、配列番号202、配列番号203、配列番号204、配列番号205、配列番号206、配列番号207、配列番号208、配列番号209、配列番号210、配列番号211、配列番号212、配列番号213、配列番号214、配列番号215、配列番号216、配列番号217、配列番号218、配列番号219、配列番号220、配列番号221、配列番号222、配列番号223、配列番号224、配列番号225、配列番号226、配列番号227、配列番号228、配列番号229、配列番号230、配列番号231、配列番号232、配列番号233、配列番号234、配列番号235、配列番号236、配列番号237、配列番号238、配列番号239、配列番号240、配列番号241、配列番号242、配列番号243、配列番号244、配列番号245、配列番号246、配列番号247、配列番号248、配列番号249、配列番号250、配列番号251、配列番号252、配列番号253、配列番号254、配列番号255、配列番号256、配列番号257、配列番号258、配列番号2

10

20

30

40

50



12、配列番号513、配列番号514、配列番号515、配列番号516及び配列番号517からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識するキットを提供する。

【0059】

本明細書中に記載される本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号518、配列番号522、配列番号523、配列番号524、配列番号526、配列番号527、配列番号528、配列番号529、配列番号530、配列番号531、配列番号532、配列番号533、配列番号534、配列番号535、配列番号536、配列番号537、配列番号538、配列番号539、配列番号540、配列番号541、配列番号542、配列番号543、配列番号544、配列番号545、配列番号546、配列番号547、配列番号548、配列番号549、配列番号550、配列番号551、配列番号552、配列番号553、配列番号554、配列番号555、配列番号557、配列番号559、配列番号560、配列番号562、配列番号563、配列番号564、配列番号565、配列番号567、配列番号568、配列番号569、配列番号570、配列番号571、配列番号572、配列番号573、配列番号574、配列番号575、配列番号576、配列番号577、配列番号578、配列番号579、配列番号580、配列番号581、配列番号582、配列番号583、配列番号584、配列番号585、配列番号586、配列番号587、配列番号588、配列番号589、配列番号590、配列番号591、配列番号592、配列番号593、配列番号594、配列番号595、配列番号596、配列番号597、配列番号598、配列番号599及び配列番号601からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識するキットを提供する。

10

20

【0060】

本明細書中に記載される本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号604、配列番号605、配列番号606、配列番号607、配列番号608、配列番号609、配列番号610、配列番号611、配列番号612、配列番号613、配列番号614、配列番号615、配列番号616、配列番号617、配列番号618及び配列番号619からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識するキットを提供する。

【0061】

本明細書中に記載される本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号554、配列番号555、配列番号556、配列番号557、配列番号558、配列番号559、及び配列番号560からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識するキットを提供する。

30

【0062】

本明細書中に記載される本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号519、配列番号520、配列番号521及び配列番号561からなる群より選択される、EGFRペプチドを認識するキットを提供する。

【0063】

本発明の特定の実施態様は、ヒト被験体の血液サンプル中のヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される自己抗体のレベルを測定することを含み、健常者集団のヒト被験体を代表する自己抗体のレベルと比較した、ヒト被験体の血液サンプル中のヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される、自己抗体のレベルの増加が、非小細胞肺癌の指標となる、ヒト被験体における非小細胞肺癌の診断方法を提供する。

40

【0064】

上記に記載される本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号15、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、

50





列番号536、配列番号537、配列番号538、配列番号539、配列番号540、配列番号541、配列番号542、配列番号543、配列番号544、配列番号545、配列番号546、配列番号547、配列番号548、配列番号549、配列番号550、配列番号551、配列番号552、配列番号553、配列番号554、配列番号555、配列番号556、配列番号557、配列番号558、配列番号559、配列番号560、配列番号561、配列番号562、配列番号563、配列番号564、配列番号565、配列番号566、配列番号567、配列番号568、配列番号569、配列番号570、配列番号571、配列番号572、配列番号573、配列番号574、配列番号575、配列番号576、配列番号577、配列番号578、配列番号579、配列番号580、配列番号581、配列番号582、配列番号583、配列番号584、配列番号585、配列番号586、配列番号587、配列番号588、配列番号589、配列番号590、配列番号591、配列番号592、配列番号593、配列番号594、配列番号595、配列番号596、配列番号597、配列番号598、配列番号599、配列番号600、配列番号601、配列番号602、配列番号603、配列番号604、配列番号605、配列番号606、配列番号607、配列番号608、配列番号609、配列番号610、配列番号611、配列番号612、配列番号613、配列番号614、配列番号615、配列番号616、配列番号617、配列番号618、及び配列番号619からなる群より選択される、EGFRペプチドを認識する、方法を提供する。

10

**【0065】**

上記に記載される本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号3、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号64、配列番号102、配列番号309、配列番号370、配列番号373、配列番号519、配列番号520、配列番号521、配列番号525、配列番号556、配列番号558、配列番号561、配列番号566、配列番号600、配列番号602及び配列番号603からなる群より選択される、EGFRペプチドを認識する、方法を提供する。

20

**【0066】**

本発明の特定の実施態様は、ヒト被験体の血液サンプル中のヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される、一又は複数の自己抗体のレベルを検出することに用いるキットであって、健常者集団のヒト被験体を代表する前記自己抗体のレベルと比較した、ヒト被験体の血液サンプル中のヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される、前記自己抗体のレベルの増加が、非小細胞肺癌の指標となるキットを提供する。

30

**【0067】**

上記に記載される本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号3、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号64、配列番号102、配列番号309、配列番号370、配列番号373、配列番号519、配列番号520、配列番号521、配列番号525、配列番号556、配列番号558、配列番号561、配列番号566、配列番号600、配列番号602及び配列番号603からなる群より選択される、EGFRペプチドを認識する、キットを提供する。

40

**【0068】**

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号554、配列番号555、配列番号556、配列番号557、配列番号558、配列番号559、及び配列番号560からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、キットを本明細書の記載に従って提供する。

**【0069】**

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号518のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

**【0070】**

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号519のEGFRペプチドを認識する

50

、本明細書に記載の方法を提供する。

【0071】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号520のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0072】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号521のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0073】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号522のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0074】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号523のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0075】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号524のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0076】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号525のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0077】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号526のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0078】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号527のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0079】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号528のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0080】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号529のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0081】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号530のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0082】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号531のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0083】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号532のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0084】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号533のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0085】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号534のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0086】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号535のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0087】

10

20

30

40

50

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 3 6 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【 0 0 8 8 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 3 7 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【 0 0 8 9 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 3 8 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【 0 0 9 0 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 3 9 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

10

【 0 0 9 1 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 4 0 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【 0 0 9 2 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 4 1 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【 0 0 9 3 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 4 2 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

20

【 0 0 9 4 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 4 3 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【 0 0 9 5 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 4 4 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【 0 0 9 6 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 4 5 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【 0 0 9 7 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 4 6 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

30

【 0 0 9 8 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 4 7 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【 0 0 9 9 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 4 8 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【 0 1 0 0 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 4 9 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

40

【 0 1 0 1 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 5 0 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【 0 1 0 2 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 5 1 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【 0 1 0 3 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 5 2 の E G F R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

50

## 【0104】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号553のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0105】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号554のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0106】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号555のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0107】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号556のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

10

## 【0108】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号557のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0109】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号558のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0110】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号559のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

20

## 【0111】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号560のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0112】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号561のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0113】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号562のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

30

## 【0114】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号563のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0115】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号564のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0116】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号565のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0117】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号566のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

40

## 【0118】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号567のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0119】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号568のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0120】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号569のEGFRペプチドを認識する

50

、本明細書に記載の方法を提供する。

【0121】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号570のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0122】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号571のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0123】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号572のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

10

【0124】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号573のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0125】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号574のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0126】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号575のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0127】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号576のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

20

【0128】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号577のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0129】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号578のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0130】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号579のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

30

【0131】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号580のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0132】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号581のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0133】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号582のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

40

【0134】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号583のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0135】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号584のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0136】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号585のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0137】

50

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 586 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0138】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 587 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0139】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 588 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0140】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 589 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

10

【0141】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 590 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0142】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 591 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0143】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 592 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

20

【0144】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 593 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0145】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 594 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0146】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 595 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0147】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 596 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

30

【0148】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 597 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0149】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 598 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0150】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 599 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

40

【0151】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 600 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0152】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 601 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

【0153】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 602 の EGF R ペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

50

## 【0154】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号603のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0155】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号604のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0156】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号605のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0157】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号606のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0158】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号607のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0159】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号608のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0160】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号609のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0161】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号610のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0162】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号611のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0163】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号612のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0164】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号613のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0165】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号614のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0166】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号615のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0167】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号616のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0168】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号617のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0169】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号618のEGFRペプチドを認識する、本明細書に記載の方法を提供する。

## 【0170】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号619のEGFRペプチドを認識する

10

20

30

40

50

、本明細書に記載の方法を提供する。

【0171】

本発明の特定の実施態様は、p53を認識する自己抗体のレベルが測定される、本明細書に記載の方法を提供する。

【0172】

本発明の特定の実施態様は、ヒト被験体の血液サンプル中の自己抗体のレベルが、健常者集団のヒト被験体を代表する自己抗体のレベルよりも5倍高い、本明細書に記載の方法を提供する。

【0173】

本発明の特定の実施態様は、

非小細胞肺癌に罹患しているヒトの血液サンプル中の、本明細書に記載されるヒトEGFRのペプチドを認識する自己抗体の群より選択される自己抗体を検出することを含み、自己抗体の存在は、ヒト組織中のEGFRをコードする遺伝子内でエクソン19の突然変異の存在の指標である、

非小細胞肺癌に罹患しているヒト被験体の腫瘍組織におけるEGFR突然変異の有無を決定するための方法を提供する。

【0174】

本発明の特定の実施態様は、

本明細書に記載されるヒトEGFRのペプチドを認識する自己抗体の群より選択される自己抗体を検出することを含み、非小細胞肺癌に罹患しているヒトの血液サンプル中の、自己抗体の存在は、ヒト組織中のEGFRをコードする遺伝子内でエクソン21の欠失の存在の指標である、非小細胞肺癌に罹患しているヒト被験体の腫瘍組織におけるEGFR突然変異の有無を決定するための方法を提供する。

【0175】

本発明の特定の実施態様は、エルロチニブ又は薬学的に許容される塩、特にエルロチニブ塩酸塩を患者に投与することを含む、本明細書に記載の方法によって同定されたNSCLC患者の治療に使用するための、エルロチニブ又は薬学的に許容される塩、特にエルロチニブ塩酸塩を提供する。

【0176】

本発明の特定の実施態様は、エルロチニブ又はその薬学的に許容される塩、特にエルロチニブ塩酸塩、による治療に対するNSCLC患者の応答の予測に用いる自己抗体の使用であって、抗体が本明細書に記載される方法により同定された、治療を提供する。

【0177】

本発明の特定の実施態様は、ヒト被験体の血液サンプル中のヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される、一又は複数の自己抗体のレベルを検出ことに用いるキットであって、健常者集団のヒト被験体を代表する前記自己抗体のレベルと比較した、ヒト被験体の血液サンプル中のヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される、前記自己抗体のレベルの増加が、非小細胞肺癌の指標となるキットを提供する。

【0178】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号1～配列番号15より選択される、EGFRペプチドを認識する、キットを本明細書の記載に従って提供する。

【0179】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号16～配列番号517より選択される、EGFRペプチドを認識する、キットを本明細書の記載に従って提供する。

【0180】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号518～配列番号602より選択される、EGFRペプチドを認識する、キットを本明細書の記載に従って提供する。

【0181】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号603～配列番号619より選択される、EGFRペプチドを認識する、キットを本明細書の記載に従って提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 8 2 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 1 9、配列番号 5 2 0、配列番号 5 2 1、及び配列番号 5 6 1 より選択される、E G F R ペプチドを認識する、キットを本明細書の記載に従って提供する。

## 【 0 1 8 3 】

本発明の特定の態様は、

- a) ヒト被験体の血液サンプル中の突然変異したヒト E G F R を認識する自己抗体の群より選択される自己抗体のレベルを測定することと、
  - b) 基準レベルと自己抗体のレベルを比較することと、
  - c) 自己抗体のレベルが基準レベル以上にある場合、非小細胞肺癌の診断を提供することと
- を含む、ヒト被験体における非小細胞肺癌の診断方法を提供する。

10

## 【 0 1 8 4 】

本発明の特定の態様は、

- a) ヒト被験体の血液サンプル中の変異したヒト E G F R を認識する自己抗体の群より選択される自己抗体のレベルを測定することと、
  - b) 基準レベルと自己抗体のレベルを比較することと、
  - c) 自己抗体のレベルが基準レベル以上にある場合、治療を提供することと
- を含む、ヒト被験体における非小細胞肺癌の診断方法を提供する。

20

## 【 0 1 8 5 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 5 5 4、配列番号 5 5 5、配列番号 5 5 6、配列番号 5 5 7、配列番号 5 5 8、配列番号 5 5 9、及び配列番号 5 6 0 からなる群より選択される、突然変異した E G F R ペプチドを認識する、上述の方法を提供する。

## 【 0 1 8 6 】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 4、配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 1 5、配列番号 1 6、配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9、配列番号 2 0、配列番号 2 1、配列番号 2 2、配列番号 2 3、配列番号 2 4、配列番号 2 5、配列番号 2 6、配列番号 2 7、配列番号 2 8、配列番号 2 9、配列番号 3 0、配列番号 3 1、配列番号 3 2、配列番号 3 3、配列番号 3 4、配列番号 3 5、配列番号 3 6、配列番号 3 7、配列番号 3 8、配列番号 3 9、配列番号 4 0、配列番号 4 1、配列番号 4 2、配列番号 4 3、配列番号 4 4、配列番号 4 5、配列番号 4 6、配列番号 4 7、配列番号 4 8、配列番号 4 9、配列番号 5 0、配列番号 5 1、配列番号 5 2、配列番号 5 3、配列番号 5 4、配列番号 5 5、配列番号 5 6、配列番号 5 7、配列番号 5 8、配列番号 5 9、配列番号 6 0、配列番号 6 1、配列番号 6 2、配列番号 6 3、配列番号 6 5、配列番号 6 6、配列番号 6 7、配列番号 6 8、配列番号 6 9、配列番号 7 0、配列番号 7 1、配列番号 7 2、配列番号 7 3、配列番号 7 4、配列番号 7 5、配列番号 7 6、配列番号 7 7、配列番号 7 8、配列番号 7 9、配列番号 8 0、配列番号 8 1、配列番号 8 2、配列番号 8 3、配列番号 8 4、配列番号 8 5、配列番号 8 6、配列番号 8 7、配列番号 8 8、配列番号 8 9、配列番号 9 0、配列番号 9 1、配列番号 9 2、配列番号 9 3、配列番号 9 4、配列番号 9 5、配列番号 9 6、配列番号 9 7、配列番号 9 8、配列番号 9 9、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 1、配列番号 1 0 3、配列番号 1 0 4、配列番号 1 0 5、配列番号 1 0 6、配列番号 1 0 7、配列番号 1 0 8、配列番号 1 0 9、配列番号 1 1 0、配列番号 1 1 1、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 3、配列番号 1 1 4、配列番号 1 1 5、配列番号 1 1 6、配列番号 1 1 7、配列番号 1 1 8、配列番号 1 1 9、配列番号 1 2 0、配列番号 1 2 1、配列番号 1 2 2、配列番号 1 2 3、配列番号 1 2 4、配列番号 1 2 5、配列番号 1 2 6、配列番号 1 2 7、配列番号 1 2 8、配列番号 1 2 9、配列番号 1 3 0、配列番号 1 3 1、配列番号 1 3 2、配列番号 1 3 3、配列番号 1 3 4、配列番号 1 3 5、配列番号 1 3 6、配列番号 1 3 7、配列番号 1 3 8、配列番号 1 3 9、配列番号 1 4 0、配列番号 1 4 1、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 3、配列番号 1 4 4、配列番号 1 4 5、配列番号 1 4 6、配列番号 1 4 7、配列番号 1 4 8、配列番号 1 4 9、配列番号 1

30

40

50



03、配列番号404、配列番号405、配列番号406、配列番号407、配列番号408、配列番号409、配列番号410、配列番号411、配列番号412、配列番号413、配列番号414、配列番号415、配列番号416、配列番号417、配列番号418、配列番号419、配列番号420、配列番号421、配列番号422、配列番号423、配列番号424、配列番号425、配列番号426、配列番号427、配列番号428、配列番号429、配列番号430、配列番号431、配列番号432、配列番号433、配列番号434、配列番号435、配列番号436、配列番号437、配列番号438、配列番号439、配列番号440、配列番号441、配列番号442、配列番号443、配列番号444、配列番号445、配列番号446、配列番号447、配列番号448、配列番号449、配列番号450、配列番号451、配列番号452、配列番号453、配列番号454、配列番号455、配列番号456、配列番号457、配列番号458、配列番号459、配列番号460、配列番号461、配列番号462、配列番号463、配列番号464、配列番号465、配列番号466、配列番号467、配列番号468、配列番号469、配列番号470、配列番号471、配列番号472、配列番号473、配列番号474、配列番号475、配列番号476、配列番号477、配列番号478、配列番号479、配列番号480、配列番号481、配列番号482、配列番号483、配列番号484、配列番号485、配列番号486、配列番号487、配列番号488、配列番号489、配列番号490、配列番号491、配列番号492、配列番号493、配列番号494、配列番号495、配列番号496、配列番号497、配列番号498、配列番号499、配列番号500、配列番号501、配列番号502、配列番号503、配列番号504、配列番号505、配列番号506、配列番号507、配列番号508、配列番号509、配列番号510、配列番号511、配列番号512、配列番号513、配列番号514、配列番号515、配列番号516、配列番号517、配列番号518、配列番号522、配列番号523、配列番号524、配列番号526、配列番号527、配列番号528、配列番号529、配列番号530、配列番号531、配列番号532、配列番号533、配列番号534、配列番号535、配列番号536、配列番号537、配列番号538、配列番号539、配列番号540、配列番号541、配列番号542、配列番号543、配列番号544、配列番号545、配列番号546、配列番号547、配列番号548、配列番号549、配列番号550、配列番号551、配列番号552、配列番号553、配列番号554、配列番号555、配列番号557、配列番号559、配列番号560、配列番号562、配列番号563、配列番号564、配列番号565、配列番号567、配列番号568、配列番号569、配列番号570、配列番号571、配列番号572、配列番号573、配列番号574、配列番号575、配列番号576、配列番号577、配列番号578、配列番号579、配列番号580、配列番号581、配列番号582、配列番号583、配列番号584、配列番号585、配列番号586、配列番号587、配列番号588、配列番号589、配列番号590、配列番号591、配列番号592、配列番号593、配列番号594、配列番号595、配列番号596、配列番号597、配列番号598、配列番号599、配列番号601、配列番号604、配列番号605、配列番号606、配列番号607、配列番号608、配列番号609、配列番号610、配列番号611、配列番号612、配列番号613、配列番号614、配列番号615、配列番号616、配列番号617、配列番号618及び配列番号619からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、上述の方法を提供する。

**【0187】**

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号1、配列番号2、配列番号4、配列番号5、配列番号6、配列番号7及び配列番号15からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、上述の方法を提供する。

**【0188】**

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号16、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号21、配列番号22、配列番号23、配列番号2

10

20

30

40

50



配列番号 286、配列番号 287、配列番号 288、配列番号 289、配列番号 290、  
 配列番号 291、配列番号 292、配列番号 293、配列番号 294、配列番号 295、  
 配列番号 296、配列番号 297、配列番号 298、配列番号 299、配列番号 300、  
 配列番号 301、配列番号 302、配列番号 303、配列番号 304、配列番号 305、  
 配列番号 306、配列番号 307、配列番号 308、配列番号 310、配列番号 311、  
 配列番号 312、配列番号 313、配列番号 314、配列番号 315、配列番号 316、  
 配列番号 317、配列番号 318、配列番号 319、配列番号 320、配列番号 321、  
 配列番号 322、配列番号 323、配列番号 324、配列番号 325、配列番号 326、  
 配列番号 327、配列番号 328、配列番号 329、配列番号 330、配列番号 331、  
 配列番号 332、配列番号 333、配列番号 334、配列番号 335、配列番号 336、  
 配列番号 337、配列番号 338、配列番号 339、配列番号 340、配列番号 341、  
 配列番号 342、配列番号 343、配列番号 344、配列番号 345、配列番号 346、  
 配列番号 347、配列番号 348、配列番号 349、配列番号 350、配列番号 351、  
 配列番号 352、配列番号 353、配列番号 354、配列番号 355、配列番号 356、  
 配列番号 357、配列番号 358、配列番号 359、配列番号 360、配列番号 361、  
 配列番号 362、配列番号 363、配列番号 364、配列番号 365、配列番号 366、  
 配列番号 367、配列番号 368、配列番号 369、配列番号 371、配列番号 372、  
 配列番号 374、配列番号 375、配列番号 376、配列番号 377、配列番号 378、  
 配列番号 379、配列番号 380、配列番号 381、配列番号 382、配列番号 383、  
 配列番号 384、配列番号 385、配列番号 386、配列番号 387、配列番号 388、  
 配列番号 389、配列番号 390、配列番号 391、配列番号 392、配列番号 393、  
 配列番号 394、配列番号 395、配列番号 396、配列番号 397、配列番号 398、  
 配列番号 399、配列番号 400、配列番号 401、配列番号 402、配列番号 403、  
 配列番号 404、配列番号 405、配列番号 406、配列番号 407、配列番号 408、  
 配列番号 409、配列番号 410、配列番号 411、配列番号 412、配列番号 413、  
 配列番号 414、配列番号 415、配列番号 416、配列番号 417、配列番号 418、  
 配列番号 419、配列番号 420、配列番号 421、配列番号 422、配列番号 423、  
 配列番号 424、配列番号 425、配列番号 426、配列番号 427、配列番号 428、  
 配列番号 429、配列番号 430、配列番号 431、配列番号 432、配列番号 433、  
 配列番号 434、配列番号 435、配列番号 436、配列番号 437、配列番号 438、  
 配列番号 439、配列番号 440、配列番号 441、配列番号 442、配列番号 443、  
 配列番号 444、配列番号 445、配列番号 446、配列番号 447、配列番号 448、  
 配列番号 449、配列番号 450、配列番号 451、配列番号 452、配列番号 453、  
 配列番号 454、配列番号 455、配列番号 456、配列番号 457、配列番号 458、  
 配列番号 459、配列番号 460、配列番号 461、配列番号 462、配列番号 463、  
 配列番号 464、配列番号 465、配列番号 466、配列番号 467、配列番号 468、  
 配列番号 469、配列番号 470、配列番号 471、配列番号 472、配列番号 473、  
 配列番号 474、配列番号 475、配列番号 476、配列番号 477、配列番号 478、  
 配列番号 479、配列番号 480、配列番号 481、配列番号 482、配列番号 483、  
 配列番号 484、配列番号 485、配列番号 486、配列番号 487、配列番号 488、  
 配列番号 489、配列番号 490、配列番号 491、配列番号 492、配列番号 493、  
 配列番号 494、配列番号 495、配列番号 496、配列番号 497、配列番号 498、  
 配列番号 499、配列番号 500、配列番号 501、配列番号 502、配列番号 503、  
 配列番号 504、配列番号 505、配列番号 506、配列番号 507、配列番号 508、  
 配列番号 509、配列番号 510、配列番号 511、配列番号 512、配列番号 513、  
 配列番号 514、配列番号 515、配列番号 516 及び配列番号 517 からなる群より選  
 択される、突然変異した E G F R ペプチドを認識する、上述の方法を提供する。

10

20

30

40

50

## 【0189】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号 518、配列番号 522、配列番号 523、配列番号 524、配列番号 526、配列番号 527、配列番号 528、配列番号 5

29、配列番号530、配列番号531、配列番号532、配列番号533、配列番号534、配列番号535、配列番号536、配列番号537、配列番号538、配列番号539、配列番号540、配列番号541、配列番号542、配列番号543、配列番号544、配列番号545、配列番号546、配列番号547、配列番号548、配列番号549、配列番号550、配列番号551、配列番号552、配列番号553、配列番号554、配列番号555、配列番号557、配列番号559、配列番号560、配列番号562、配列番号563、配列番号564、配列番号565、配列番号567、配列番号568、配列番号569、配列番号570、配列番号571、配列番号572、配列番号573、配列番号574、配列番号575、配列番号576、配列番号577、配列番号578、配列番号579、配列番号580、配列番号581、配列番号582、配列番号583、配列番号584、配列番号585、配列番号586、配列番号587、配列番号588、配列番号589、配列番号590、配列番号591、配列番号592、配列番号593、配列番号594、配列番号595、配列番号596、配列番号597、配列番号598、配列番号599及び配列番号601からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、上述の方法を提供する。

10

## 【0190】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号604、配列番号605、配列番号606、配列番号607、配列番号608、配列番号609、配列番号610、配列番号611、配列番号612、配列番号613、配列番号614、配列番号615、配列番号616、配列番号617、配列番号618及び配列番号619からなる群より選択される、突然変異したEGFRペプチドを認識する、上述の方法を提供する。

20

## 【0191】

本発明の特定の実施態様は、被験者の血液サンプル中の自己抗体のレベルが、健常者集団のヒト被験体を代表する自己抗体のレベルよりも5倍高い、上述の方法を提供する。

## 【0192】

本発明の特定の態様は、

a) ヒト被験体の血液サンプル中のヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される自己抗体のレベルを測定することと、

b) 基準レベルと自己抗体のレベルを比較することと、

自己抗体のレベルが基準レベル以上にある場合、非小細胞肺癌の診断を提供することを含む、ヒト被験体における非小細胞肺癌の診断方法を提供する。

30

## 【0193】

本発明の特定の態様は、

a) ヒト被験体の血液サンプル中のヒトEGFRを認識する自己抗体の群より選択される自己抗体のレベルを測定することと、

b) 基準レベルと自己抗体のレベルを比較することと、

自己抗体のレベルが基準レベル以上にある場合、治療を提供することと

を含む、ヒト被験体における非小細胞肺癌の診断方法を提供する。

## 【0194】

本発明の特定の実施態様は、自己抗体が、配列番号3、配列番号8、配列番号9、配列番号10、配列番号11、配列番号12、配列番号13、配列番号14、配列番号64、配列番号102、配列番号309、配列番号370、配列番号373、配列番号519、配列番号520、配列番号521、配列番号525、配列番号556、配列番号558、配列番号561、配列番号566、配列番号600、配列番号602及び配列番号603からなる群より選択されるEGFRペプチドを認識する、上述の方法を提供する。

40

## 【0195】

本発明の特定の実施態様は、被験者の血液サンプル中の自己抗体のレベルが、健常者集団のヒト被験体を代表する自己抗体のレベルよりも5倍高い、上述の方法を提供する。

## 【0196】

本発明の特定の実施態様は、治療薬がエルロチニブである、本明細書に記載の方法を提供

50

する。

【0197】

本発明の特定の実施態様は、治療薬がエルロチニブ又は薬学的に許容される塩、特にエルロチニブ塩酸塩である、本明細書に記載の方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0198】

【図1】患者(49例、4桁の番号)と対照(1桁の番号)でグループ化された全てのペプチドに対するペプチド結合の対数変換値。患者は、対照血清中の任意の信号よりも強くペプチドに結合する多くの抗体によって、より高い信号を有する。

【図2】OS又はPFSのCox回帰モデルにおける抗体価の有意性についてのp値の分布のヒストグラム~EGFR+TRT+EGFR:TRT+SEX+抗体力価+抗体価:TRT抗体価は、生存期間に影響を与えない場合は、均一な分布が予想される。均一な分布からの偏差は、245の抗体力価の約50%が、 $p < 0.05$ で無増悪生存期間に有意な影響を有するであろうとの結論を導くという点で非常に重要である。全生存期間(OS)に対する同様のモデル計算により、 $P < 0.05$ において、約40%のわずかに良好な偽発見率で663の候補が得られる。

【図3】(A)無増悪生存期間及び(B)全生存期間についてのペプチド候補の絞り込みを示すベン図。PeP-全ての共変量でのコックス回帰モデルからの初期ペプチド選択フォーム。RASH:比例ハザードモデルにおける発疹の患者のPFS(OS)を予測するペプチドからの重複配列;TRT:エルロチニブのサブグループでPFS(OS)を予測するペプチドからの重複配列;EC4:応答(4サイクル後、分類別)対抗体価の単変量テスト。

【図4】突然変異したEGFRペプチドに対する自己抗体の存在は、試験におけるTarc Eva(登録商標)群において、発疹の発現とは無関係に、より良い治療結果を予測する( $p = 0.006$ )。

【発明を実施するための形態】

【0199】

10

20

配列番号	タンパク質配列	配列番号	タンパク質配列
1*	GEKVKIPVAIKPKANK	311*	KVKIPVAIATSPKA
2*	GEKVKIPVAIKSPKANK	312*	KVKIPVAIEAPSPKA
3	KEYHAEGGKVPICKWM	313*	KVKIPVAIEATSPKA
4*	KIPVAIKHPTSPK	314*	KVKIPVAIEEAPSPKA
5*	KIPVAIKKPTSPK	315*	KVKIPVAIEEATSPKA
6*	KIPVAIKPTSPK	316*	KVKIPVAIEEPSPKA
7*	KIPVAIKRPTSPK	317*	KVKIPVAIEETSPKA
8	MPFGCLLDYVREH	318*	KVKIPVAIEPSPKA
9	NSTFDSPAHWQKGS HQI	319*	KVKIPVAIERAPSPKA
10	PREFVENSECIQCHPECL	320*	KVKIPVAIERATSPKA
11	RGPDNCIQCAHYIDG PHCVKTCP	321*	KVKIPVAIEREAPSPKA
12	RMHLPSPTDSNFYRA	322*	KVKIPVAIEREATSPKA
13	SIDDTFLPVPEYIN	323*	KVKIPVAIEREAPSPKA
14	VRKCKKCEGPCRKV	324*	KVKIPVAIERETSPKA
15*	VRKSKKSEGPSRKV	325*	KVKIPVAIERPSPKA
16*	ADKIDILDEAYVMACA	326*	KVKIPVAIERTSPKA
17*	ADKIDILDEAYVMACG	327*	KVKIPVAIETSPKA
18*	ADKIDILDEAYVMACV	328*	KVKIPVAIKAPSPKA

10

20

30

40

19*	ADKDI LDEAYVMAIA	329*	KVKIPVAIKATSPK A	
20*	ADKDI LDEAYVMAIG	330*	KVKIPVAIKEAPSP KA	
21*	ADKDI LDEAYVMAIV	331*	KVKIPVAIKEATSP KA	
22*	ADKDI LDEAYVMANA	332*	KVKIPVAIKEEAPS PKA	10
23*	ADKDI LDEAYVMANG	333*	KVKIPVAIKEEATS PKA	
24*	ADKDI LDEAYVMANV	334*	KVKIPVAIKEEPS PKA	
25*	ADKDI LDEAYVMASA	335*	KVKIPVAIKEETSP KA	
26*	ADKDI LDEAYVMASG	336*	KVKIPVAIKEPSPK A	20
27*	ADKDI LDEAYVMASV	337*	KVKIPVAIKERAPS PKA	
28*	ADKDI LDEAYVMTCA	338*	KVKIPVAIKERATS PKA	
29*	ADKDI LDEAYVMTCG	339*	KVKIPVAIKEREAP SPKA	
30*	ADKDI LDEAYVMTCV	340*	KVKIPVAIKEREAT SPKA	30
31*	ADKDI LDEAYVMTIA	341*	KVKIPVAIKEREPS PKA	
32*	ADKDI LDEAYVMTIG	342*	KVKIPVAIKERETS PKA	
33*	ADKDI LDEAYVMTIV	343*	KVKIPVAIKERPSP KA	
34*	ADKDI LDEAYVMTNA	344*	KVKIPVAIKERTSP KA	40
35*	ADKDI LDEAYVMTNG	345*	KVKIPVAIKETSPK A	
36*	ADKDI LDEAYVMTNV	346*	KVKIPVAIKPSPKA	
37*	ADKDI LDEAYVMTSA	347*	KVKIPVAIKRAPSP KA	
38*	ADKDI LDEAYVMTSG	348	KVKIPVAIKRATSP	

		*	KA	
39*	ADKDI LDEAYVMTSV	349 *	KVKIPVAIKREAPS PKA	
40*	ADKEI LDEAYVMACA	350 *	KVKIPVAIKREATS PKA	
41*	ADKEI LDEAYVMACG	351 *	KVKIPVAIKREPSP KA	
42*	ADKEI LDEAYVMACV	352 *	KVKIPVAIKRETSP KA	10
43*	ADKEI LDEAYVMAIA	353 *	KVKIPVAIKRPSPK A	
44*	ADKEI LDEAYVMAIG	354 *	KVKIPVAIKRTSPK A	
45*	ADKEI LDEAYVMAIV	355 *	KVKIPVAIKTSPKA	
46*	ADKEI LDEAYVMANA	356 *	KVKIPVAIPSPKA	20
47*	ADKEI LDEAYVMANG	357 *	KVKIPVAIRAPSPK A	
48*	ADKEI LDEAYVMANV	358 *	KVKIPVAIRATSPK A	
49*	ADKEI LDEAYVMASA	359 *	KVKIPVAIREAPSP KA	
50*	ADKEI LDEAYVMASG	360 *	KVKIPVAIREATSP KA	30
51*	ADKEI LDEAYVMASV	361 *	KVKIPVAIREPSPK A	
52*	ADKEI LDEAYVMTCA	362 *	KVKIPVAIRETSPK A	
53*	ADKEI LDEAYVMTCG	363 *	KVKIPVAIRPSPKA	
54*	ADKEI LDEAYVMTCV	364 *	KVKIPVAIRTSPKA	40
55*	ADKEI LDEAYVMTIA	365 *	KVKIPVAITSPKA	
56*	ADKEI LDEAYVMTIG	366 *	LREEI LDEAYVMA	
57*	ADKEI LDEAYVMTIV	367 *	LREPI LDEAYVMA	

58*	ADKEILDEAYVMTNA	368*	PEGEKAKIPVAIKE LREA	
59*	ADKEILDEAYVMTNG	369*	PEGEKAKIPVAIRE LREA	
60*	ADKEILDEAYVMTNV	370	PEGEKVKIPVAIKE LREA	
61*	ADKEILDEAYVMTSA	371*	PEGEKVKIPVAIRE LREA	10
62*	ADKEILDEAYVMTSG	372*	RLLVHRDLAARNV	
63*	ADKEILDEAYVMTSV	373	RRLVHRDLAARNV	
64	AIKELREATSPKA	374*	SDKDILDEAYVMAC A	
65*	AIKILREATSPKA	375*	SDKDILDEAYVMAC G	
66*	AIKVLREATSPKA	376*	SDKDILDEAYVMAC V	20
67*	ANKDILDEAYVMACA	377*	SDKDILDEAYVMAI A	
68*	ANKDILDEAYVMACG	378*	SDKDILDEAYVMAI G	
69*	ANKDILDEAYVMACV	379*	SDKDILDEAYVMAI V	
70*	ANKDILDEAYVMAIA	380*	SDKDILDEAYVMAN A	30
71*	ANKDILDEAYVMAIG	381*	SDKDILDEAYVMAN G	
72*	ANKDILDEAYVMAIV	382*	SDKDILDEAYVMAN V	
73*	ANKDILDEAYVMANA	383*	SDKDILDEAYVMAS A	
74*	ANKDILDEAYVMANG	384*	SDKDILDEAYVMAS G	40
75*	ANKDILDEAYVMANV	385*	SDKDILDEAYVMAS V	
76*	ANKDILDEAYVMASA	386*	SDKDILDEAYVMTC A	
77*	ANKDILDEAYVMASG	387*	SDKDILDEAYVMTC G	

78*	ANKD I LDEAYVMASV	388 *	SDKD I LDEAYVMTC V	
79*	ANKD I LDEAYVMTCA	389 *	SDKD I LDEAYVMT I A	
80*	ANKD I LDEAYVMTCG	390 *	SDKD I LDEAYVMT I G	
81*	ANKD I LDEAYVMTCV	391 *	SDKD I LDEAYVMT I V	10
82*	ANKD I LDEAYVMT I A	392 *	SDKD I LDEAYVMTN A	
83*	ANKD I LDEAYVMT I G	393 *	SDKD I LDEAYVMTN G	
84*	ANKD I LDEAYVMT I V	394 *	SDKD I LDEAYVMTN V	
85*	ANKD I LDEAYVMTNA	395 *	SDKD I LDEAYVMTS A	20
86*	ANKD I LDEAYVMTNG	396 *	SDKD I LDEAYVMTS G	
87*	ANKD I LDEAYVMTNV	397 *	SDKD I LDEAYVMTS V	
88*	ANKD I LDEAYVMTSA	398 *	SDKE I LDEAYVMAC A	
89*	ANKD I LDEAYVMTSG	399 *	SDKE I LDEAYVMAC G	30
90*	ANKD I LDEAYVMTSV	400 *	SDKE I LDEAYVMAC V	
91*	ANKE I LDEAYVMACA	401 *	SDKE I LDEAYVMA I A	
92*	ANKE I LDEAYVMACG	402 *	SDKE I LDEAYVMA I G	
93*	ANKE I LDEAYVMACV	403 *	SDKE I LDEAYVMA I V	40
94*	ANKE I LDEAYVMA I A	404 *	SDKE I LDEAYVMAN A	
95*	ANKE I LDEAYVMA I G	405 *	SDKE I LDEAYVMAN G	
96*	ANKE I LDEAYVMA I V	406 *	SDKE I LDEAYVMAN V	
97*	ANKE I LDEAYVMANA	407	SDKE I LDEAYVMAS	

		*	A	
98*	ANKE I LDEAYVMANG	408*	SDKE I LDEAYVMAS G	
99*	ANKE I LDEAYVMANV	409*	SDKE I LDEAYVMAS V	
100*	ANKE I LDEAYVMASA	410*	SDKE I LDEAYVMTCA	
101*	ANKE I LDEAYVMASG	411*	SDKE I LDEAYVMTCA G	10
102	ANKE I LDEAYVMASV	412*	SDKE I LDEAYVMTCA V	
103*	ANKE I LDEAYVMTCA	413*	SDKE I LDEAYVMTIA	
104*	ANKE I LDEAYVMTCG	414*	SDKE I LDEAYVMTIA G	
105*	ANKE I LDEAYVMTCV	415*	SDKE I LDEAYVMTIA V	20
106*	ANKE I LDEAYVMTIA	416*	SDKE I LDEAYVMTNA	
107*	ANKE I LDEAYVMTIG	417*	SDKE I LDEAYVMTNA G	
108*	ANKE I LDEAYVMTIV	418*	SDKE I LDEAYVMTNA V	
109*	ANKE I LDEAYVMTNA	419*	SDKE I LDEAYVMTSA	30
110*	ANKE I LDEAYVMTNG	420*	SDKE I LDEAYVMTSA G	
111*	ANKE I LDEAYVMTNV	421*	SDKE I LDEAYVMTSA V	
112*	ANKE I LDEAYVMTSA	422*	SNKD I LDEAYVMACA	
113*	ANKE I LDEAYVMTSG	423*	SNKD I LDEAYVMACA G	40
114*	ANKE I LDEAYVMTSV	424*	SNKD I LDEAYVMACA V	
115*	ASKD I LDEAYVMACA	425*	SNKD I LDEAYVMAIA	
116*	ASKD I LDEAYVMACG	426*	SNKD I LDEAYVMAIA G	

1 1 7 *	ASKD I LDEAYVMACV	4 2 7 *	SNKD I LDEAYVMA I V	
1 1 8 *	ASKD I LDEAYVMA I A	4 2 8 *	SNKD I LDEAYVMAN A	
1 1 9 *	ASKD I LDEAYVMA I G	4 2 9 *	SNKD I LDEAYVMAN G	
1 2 0 *	ASKD I LDEAYVMA I V	4 3 0 *	SNKD I LDEAYVMAN V	10
1 2 1 *	ASKD I LDEAYVMANA	4 3 1 *	SNKD I LDEAYVMAS A	
1 2 2 *	ASKD I LDEAYVMANG	4 3 2 *	SNKD I LDEAYVMAS G	
1 2 3 *	ASKD I LDEAYVMANV	4 3 3 *	SNKD I LDEAYVMAS V	
1 2 4 *	ASKD I LDEAYVMASA	4 3 4 *	SNKD I LDEAYVMT C A	20
1 2 5 *	ASKD I LDEAYVMAS G	4 3 5 *	SNKD I LDEAYVMT C G	
1 2 6 *	ASKD I LDEAYVMAS V	4 3 6 *	SNKD I LDEAYVMT C V	
1 2 7 *	ASKD I LDEAYVMTCA	4 3 7 *	SNKD I LDEAYVMT I A	
1 2 8 *	ASKD I LDEAYVMTCG	4 3 8 *	SNKD I LDEAYVMT I G	30
1 2 9 *	ASKD I LDEAYVMTCV	4 3 9 *	SNKD I LDEAYVMT I V	
1 3 0 *	ASKD I LDEAYVMT I A	4 4 0 *	SNKD I LDEAYVMTN A	
1 3 1 *	ASKD I LDEAYVMT I G	4 4 1 *	SNKD I LDEAYVMTN G	
1 3 2 *	ASKD I LDEAYVMT I V	4 4 2 *	SNKD I LDEAYVMTN V	40
1 3 3 *	ASKD I LDEAYVMTNA	4 4 3 *	SNKD I LDEAYVMTS A	
1 3 4 *	ASKD I LDEAYVMTNG	4 4 4 *	SNKD I LDEAYVMTS G	
1 3 5 *	ASKD I LDEAYVMTNV	4 4 5 *	SNKD I LDEAYVMTS V	
1 3 6	ASKD I LDEAYVMTSA	4 4 6	SNKE I LDEAYVMAC	

*		*	A	
1 3 7 *	ASKD I LDEAYVMT S G	4 4 7 *	SNKE I LDEAYVMAC G	
1 3 8 *	ASKD I LDEAYVMT S V	4 4 8 *	SNKE I LDEAYVMAC V	
1 3 9 *	ASKE I LDEAYVMAC A	4 4 9 *	SNKE I LDEAYVMA I A	
1 4 0 *	ASKE I LDEAYVMAC G	4 5 0 *	SNKE I LDEAYVMA I G	10
1 4 1 *	ASKE I LDEAYVMAC V	4 5 1 *	SNKE I LDEAYVMA I V	
1 4 2 *	ASKE I LDEAYVMA I A	4 5 2 *	SNKE I LDEAYVMA N A	
1 4 3 *	ASKE I LDEAYVMA I G	4 5 3 *	SNKE I LDEAYVMA N G	
1 4 4 *	ASKE I LDEAYVMA I V	4 5 4 *	SNKE I LDEAYVMA N V	20
1 4 5 *	ASKE I LDEAYVMA N A	4 5 5 *	SNKE I LDEAYVMA S A	
1 4 6 *	ASKE I LDEAYVMA N G	4 5 6 *	SNKE I LDEAYVMA S G	
1 4 7 *	ASKE I LDEAYVMA N V	4 5 7 *	SNKE I LDEAYVMA S V	
1 4 8 *	ASKE I LDEAYVMA S A	4 5 8 *	SNKE I LDEAYVMT C A	30
1 4 9 *	ASKE I LDEAYVMA S G	4 5 9 *	SNKE I LDEAYVMT C G	
1 5 0 *	ASKE I LDEAYVMA S V	4 6 0 *	SNKE I LDEAYVMT C V	
1 5 1 *	ASKE I LDEAYVMT C A	4 6 1 *	SNKE I LDEAYVMT I A	
1 5 2 *	ASKE I LDEAYVMT C G	4 6 2 *	SNKE I LDEAYVMT I G	40
1 5 3 *	ASKE I LDEAYVMT C V	4 6 3 *	SNKE I LDEAYVMT I V	
1 5 4 *	ASKE I LDEAYVMT I A	4 6 4 *	SNKE I LDEAYVMT N A	
1 5 5 *	ASKE I LDEAYVMT I G	4 6 5 *	SNKE I LDEAYVMT N G	

156 *	ASKEILDEAYVMTIV	466 *	SNKEILDEAYVMTNV	
157 *	ASKEILDEAYVMTNA	467 *	SNKEILDEAYVMTSA	
158 *	ASKEILDEAYVMTNG	468 *	SNKEILDEAYVMTSG	
159 *	ASKEILDEAYVMTNV	469 *	SNKEILDEAYVMTSV	10
160 *	ASKEILDEAYVMTSA	470 *	SSKIDILDEAYVMAC	
161 *	ASKEILDEAYVMTSG	471 *	SSKIDILDEAYVMAC	
162 *	ASKEILDEAYVMTSV	472 *	SSKIDILDEAYVMAC	
163 *	CLLVHRDLAARNV	473 *	SSKIDILDEAYVMAI	20
164 *	CRLVHRDLAARNV	474 *	SSKIDILDEAYVMAI	
165 *	DDKIDILDEAYVMACA	475 *	SSKIDILDEAYVMAI	
166 *	DDKIDILDEAYVMACG	476 *	SSKIDILDEAYVMAN	
167 *	DDKIDILDEAYVMACV	477 *	SSKIDILDEAYVMAN	30
168 *	DDKIDILDEAYVMAIA	478 *	SSKIDILDEAYVMAN	
169 *	DDKIDILDEAYVMAIG	479 *	SSKIDILDEAYVMAS	
170 *	DDKIDILDEAYVMAIV	480 *	SSKIDILDEAYVMAS	
171 *	DDKIDILDEAYVMANA	481 *	SSKIDILDEAYVMAS	40
172 *	DDKIDILDEAYVMANG	482 *	SSKIDILDEAYVMTCA	
173 *	DDKIDILDEAYVMANV	483 *	SSKIDILDEAYVMTCA	
174 *	DDKIDILDEAYVMASA	484 *	SSKIDILDEAYVMTCA	
175	DDKIDILDEAYVMASG	485	SSKIDILDEAYVMTI	

*		*	A	
176 *	DDKDILDEAYVMASV	486 *	SSKDILDEAYVMTI G	
177 *	DDKDILDEAYVMTCA	487 *	SSKDILDEAYVMTI V	
178 *	DDKDILDEAYVMTCG	488 *	SSKDILDEAYVMTN A	
179 *	DDKDILDEAYVMTCV	489 *	SSKDILDEAYVMTN G	10
180 *	DDKDILDEAYVMTIA	490 *	SSKDILDEAYVMTN V	
181 *	DDKDILDEAYVMTIG	491 *	SSKDILDEAYVMTS A	
182 *	DDKDILDEAYVMTIV	492 *	SSKDILDEAYVMTS G	
183 *	DDKDILDEAYVMTNA	493 *	SSKDILDEAYVMTS V	20
184 *	DDKDILDEAYVMTNG	494 *	SSKEILDEAYVMAC A	
185 *	DDKDILDEAYVMTNV	495 *	SSKEILDEAYVMAC G	
186 *	DDKDILDEAYVMTSA	496 *	SSKEILDEAYVMAC V	
187 *	DDKDILDEAYVMTSG	497 *	SSKEILDEAYVMAI A	30
188 *	DDKDILDEAYVMTSV	498 *	SSKEILDEAYVMAI G	
189 *	DDKEILDEAYVMACA	499 *	SSKEILDEAYVMAI V	
190 *	DDKEILDEAYVMACG	500 *	SSKEILDEAYVMAN A	
191 *	DDKEILDEAYVMACV	501 *	SSKEILDEAYVMAN G	40
192 *	DDKEILDEAYVMAIA	502 *	SSKEILDEAYVMAN V	
193 *	DDKEILDEAYVMAIG	503 *	SSKEILDEAYVMAS A	
194 *	DDKEILDEAYVMAIV	504 *	SSKEILDEAYVMAS G	

195 *	DDKE I LDEAYVMANA	505 *	SSKE I LDEAYVMAS V
196 *	DDKE I LDEAYVMANG	506 *	SSKE I LDEAYVMT C A
197 *	DDKE I LDEAYVMANV	507 *	SSKE I LDEAYVMT C G
198 *	DDKE I LDEAYVMASA	508 *	SSKE I LDEAYVMT C V
199 *	DDKE I LDEAYVMASG	509 *	SSKE I LDEAYVMT I A
200 *	DDKE I LDEAYVMASV	510 *	SSKE I LDEAYVMT I G
201 *	DDKE I LDEAYVMTCA	511 *	SSKE I LDEAYVMT I V
202 *	DDKE I LDEAYVMT CG	512 *	SSKE I LDEAYVMT N A
203 *	DDKE I LDEAYVMT CV	513 *	SSKE I LDEAYVMT N G
204 *	DDKE I LDEAYVMT IA	514 *	SSKE I LDEAYVMT N V
205 *	DDKE I LDEAYVMT IG	515 *	SSKE I LDEAYVMT S A
206 *	DDKE I LDEAYVMT IV	516 *	SSKE I LDEAYVMT S G
207 *	DDKE I LDEAYVMTNA	517 *	SSKE I LDEAYVMT S V
208 *	DDKE I LDEAYVMTNG	518 *	AVVMASVDNPHVCR
209 *	DDKE I LDEAYVMTNV	519	AYVMASVDNPHVCR
210 *	DDKE I LDEAYVMTSA	520	CTGPGLEGCP TNG
211 *	DDKE I LDEAYVMTSG	521	DEAYVMASVDNPHV CRL LG
212 *	DDKE I LDEAYVMTSV	522 *	I LKETEFKK I FVLG PGA FGT
213 *	DNKD I LDEAYVMACA	523 *	I LKETEFKK I FVLG SGA FGT
214	DNKD I LDEAYVMACG	524	I LKETEFKK I KVLG

10

20

30

40

*		*	PGAFGT	
215 *	DNKDILDEAYVMACV	525	ILKETEFKKIKVLG SGAFGT	
216 *	DNKDILDEAYVMAIA	526 *	ILKETEFKKLFLVLG PGAFGT	
217 *	DNKDILDEAYVMAIG	527 *	ILKETEFKKLFLVLG SGAFGT	
218 *	DNKDILDEAYVMAIV	528 *	ILKETEFKKLKVLG PGAFGT	10
219 *	DNKDILDEAYVMANA	529 *	ILKETEFKKLKVLG SGAFGT	
220 *	DNKDILDEAYVMANG	530 *	ILKETELKKIFVLG PGAFGT	
221 *	DNKDILDEAYVMANV	531 *	ILKETELKKIFVLG SGAFGT	
222 *	DNKDILDEAYVMASA	532 *	ILKETELKKIKVLG PGAFGT	20
223 *	DNKDILDEAYVMASG	533 *	ILKETELKKIKVLG SGAFGT	
224 *	DNKDILDEAYVMASV	534 *	ILKETELKKLFLVLG PGAFGT	
225 *	DNKDILDEAYVMTCA	535 *	ILKETELKKLFLVLG SGAFGT	
226 *	DNKDILDEAYVMTCG	536 *	ILKETELKKLKVLG PGAFGT	30
227 *	DNKDILDEAYVMTCV	537 *	ILKETELKKLKVLG SGAFGT	
228 *	DNKDILDEAYVMTIA	538 *	ILMETEFKKIFVLG PGAFGT	
229 *	DNKDILDEAYVMTIG	539 *	ILMETEFKKIFVLG SGAFGT	
230 *	DNKDILDEAYVMTIV	540 *	ILMETEFKKIKVLG PGAFGT	40
231 *	DNKDILDEAYVMTNA	541 *	ILMETEFKKIKVLG SGAFGT	
232 *	DNKDILDEAYVMTNG	542 *	ILMETEFKKLFLVLG PGAFGT	
233 *	DNKDILDEAYVMTNV	543 *	ILMETEFKKLFLVLG SGAFGT	

2 3 4 *	DNKDI LDEAYVMTSA	5 4 4 *	ILMETEFKCLKVLG PGAFT	
2 3 5 *	DNKDI LDEAYVMTSG	5 4 5 *	ILMETEFKCLKVLG SGAFT	
2 3 6 *	DNKDI LDEAYVMTSV	5 4 6 *	ILMETELKKIFVLG PGAFT	
2 3 7 *	DNKEI LDEAYVMACA	5 4 7 *	ILMETELKKIFVLG SGAFT	10
2 3 8 *	DNKEI LDEAYVMACG	5 4 8 *	ILMETELKKIKVLG PGAFT	
2 3 9 *	DNKEI LDEAYVMACV	5 4 9 *	ILMETELKKIKVLG SGAFT	
2 4 0 *	DNKEI LDEAYVMAIA	5 5 0 *	ILMETELKKLFLVLG PGAFT	
2 4 1 *	DNKEI LDEAYVMAIG	5 5 1 *	ILMETELKKLFLVLG SGAFT	20
2 4 2 *	DNKEI LDEAYVMAIV	5 5 2 *	ILMETELKKLKLVLG PGAFT	
2 4 3 *	DNKEI LDEAYVMANA	5 5 3 *	ILMETELKKLKLVLG SGAFT	
2 4 4 *	DNKEI LDEAYVMANG	5 5 4 *	KGNVVTDHGSCVR A	
2 4 5 *	DNKEI LDEAYVMANV	5 5 5 *	KVKIPVAIKAPKA	30
2 4 6 *	DNKEI LDEAYVMASA	5 5 6 *	KVKIPVAIKELREA TSPKA	
2 4 7 *	DNKEI LDEAYVMASG	5 5 7 *	KVKIPVAIKSPKA	
2 4 8 *	DNKEI LDEAYVMASV	5 5 8 *	LLRILKETEFKKI	
2 4 9 *	DNKEI LDEAYVMTCA	5 5 9 *	LLRILKETESKKI	40
2 5 0 *	DNKEI LDEAYVMTCG	5 6 0 *	MNYLEDRLLVHRD	
2 5 1 *	DNKEI LDEAYVMTCV	5 6 1 *	MNYLEDRRLVHRD	
2 5 2 *	DNKEI LDEAYVMTIA	5 6 2 *	RLLQERELLEPLTP SGEAPNQAFRL	
2 5 3 *	DNKEI LDEAYVMTIG	5 6 3 *	RLLQERELLEPLTP	

*		*	SGEAPNQALLR	
254 *	DNKEILDEAYVMTIV	564 *	RLLQERELLEPLTP SGEAPNQAPLR	
255 *	DNKEILDEAYVMTNA	565 *	RLLQERELVEPLTP SGEAPNQAFRLR	
256 *	DNKEILDEAYVMTNG	566	RLLQERELVEPLTP SGEAPNQALLR	
257 *	DNKEILDEAYVMTNV	567 *	RLLQERELVEPLTP SGEAPNQAPLR	10
258 *	DNKEILDEAYVMTSA	568 *	TLKETEFKKIFVLG PGAFTG	
259 *	DNKEILDEAYVMTSG	569 *	TLKETEFKKIFVLG SGAFTG	
260 *	DNKEILDEAYVMTSV	570 *	TLKETEFKKIKVLG PGAFTG	
261 *	DSKDILDEAYVMACA	571 *	TLKETEFKKIKVLG SGAFTG	20
262 *	DSKDILDEAYVMACG	572 *	TLKETEFKKLFLVLG PGAFTG	
263 *	DSKDILDEAYVMACV	573 *	TLKETEFKKLFLVLG SGAFTG	
264 *	DSKDILDEAYVMAIA	574 *	TLKETEFKKLKVLG PGAFTG	
265 *	DSKDILDEAYVMAIG	575 *	TLKETEFKKLKVLG SGAFTG	30
266 *	DSKDILDEAYVMAIV	576 *	TLKETELKKIFVLG PGAFTG	
267 *	DSKDILDEAYVMANA	577 *	TLKETELKKIFVLG SGAFTG	
268 *	DSKDILDEAYVMANG	578 *	TLKETELKKIKVLG PGAFTG	
269 *	DSKDILDEAYVMANV	579 *	TLKETELKKIKVLG SGAFTG	40
270 *	DSKDILDEAYVMASA	580 *	TLKETELKKLFLVLG PGAFTG	
271 *	DSKDILDEAYVMASG	581 *	TLKETELKKLFLVLG SGAFTG	
272 *	DSKDILDEAYVMASV	582 *	TLKETELKKLKVLG PGAFTG	

273 *	DSKDI LDEAYVMTCA	583 *	TLKETELK K L KVLG SGAFGT	
274 *	DSKDI LDEAYVMTCG	584 *	TLMETEFK K I FVLG PGAFGT	
275 *	DSKDI LDEAYVMTCV	585 *	TLMETEFK K I FVLG SGAFGT	
276 *	DSKDI LDEAYVMTIA	586 *	TLMETEFK K I KVLG PGAFGT	10
277 *	DSKDI LDEAYVMTIG	587 *	TLMETEFK K I KVLG SGAFGT	
278 *	DSKDI LDEAYVMTIV	588 *	TLMETEFK K L FVLG PGAFGT	
279 *	DSKDI LDEAYVMTNA	589 *	TLMETEFK K L FVLG SGAFGT	
280 *	DSKDI LDEAYVMTNG	590 *	TLMETEFK K L KVLG PGAFGT	20
281 *	DSKDI LDEAYVMTNV	591 *	TLMETEFK K L KVLG SGAFGT	
282 *	DSKDI LDEAYVMTSA	592 *	TLMETELK K I FVLG PGAFGT	
283 *	DSKDI LDEAYVMTSG	593 *	TLMETELK K I FVLG SGAFGT	
284 *	DSKDI LDEAYVMTSV	594 *	TLMETELK K I KVLG PGAFGT	30
285 *	DSKEI LDEAYVMACA	595 *	TLMETELK K I KVLG SGAFGT	
286 *	DSKEI LDEAYVMACG	596 *	TLMETELK K L FVLG PGAFGT	
287 *	DSKEI LDEAYVMACV	597 *	TLMETELK K L FVLG SGAFGT	
288 *	DSKEI LDEAYVMAIA	598 *	TLMETELK K L KVLG PGAFGT	40
289 *	DSKEI LDEAYVMAIG	599 *	TLMETELK K L KVLG SGAFGT	
290 *	DSKEI LDEAYVMAIV	600	VKITDFGLAKLLGA	
291 *	DSKEI LDEAYVMANA	601 *	VKITDFGRAKLLGA	
292	DSKEI LDEAYVMANG	602	YLED RRLVHRDLA	

*				
293 *	DSKEILDEAYVMANV	603	KVKIPVAIKELREA TSPKA	
294 *	DSKEILDEAYVMASA	604 *	KVKIPVAIKAPKA	
295 *	DSKEILDEAYVMASG	605 *	KVKIPVAIKAPTS	
296 *	DSKEILDEAYVMASV	606 *	KVKIPVAIKDPKA	10
297 *	DSKEILDEAYVMTCA	607 *	KVKIPVAIKELKA	
298 *	DSKEILDEAYVMTCG	608 *	KVKIPVAIKEPKA	
299 *	DSKEILDEAYVMTCV	609 *	KVKIPVAIKEQKA	
300 *	DSKEILDEAYVMTIA	610 *	KVKIPVAIKESKA	20
301 *	DSKEILDEAYVMTIG	611 *	KVKIPVAIKEVPK	
302 *	DSKEILDEAYVMTIV	612 *	KVKIPVAIKIPKA	
303 *	DSKEILDEAYVMTNA	613 *	KVKIPVAIKSPKA	
304 *	DSKEILDEAYVMTNG	614 *	KVKIPVAIKTPKA	30
305 *	DSKEILDEAYVMTNV	615 *	KIPVAIKEASPKA	
306 *	DSKEILDEAYVMTSA	616 *	KIPVAIKEFSPKA	
307 *	DSKEILDEAYVMTSG	617 *	KIPVAIKENSPKA	
308 *	DSKEILDEAYVMTSV	618 *	KIPVAIKVASPKA	40
309	HYQDPHSTAVGNPEY	619 *	KIPVAIKVPSPKA	
310 *	KVKIPVAIAPSPKA			

表4：配列番号1-619のヒトEGFRペプチド。\*は突然変異EGFRを示す。

【実施例】

【0200】

### ペプチドアレイ

ペプチドアレイは、バイオマーカーの発見、免疫モニタリング、検出及びタンパク質相互作用の検証に用いるガラススライド上でカスタマイズされたペプチドマイクロアレイを生成するために、PepStar<sup>TM</sup> (JPT Peptide Technologies GmbH、ベルリン、ドイツ)ペプチドマイクロアレイプラットフォームによって作成された。ペプチドは、可動性リンカーを介してスライドガラス上に固定化される。化学選択的結合は、方向性を持たせた共有結合したペプチドのマイクロアレイを生成する。

#### 【0201】

EGFレセプター、アラキドン酸15-リポキシゲナーゼB(LX15B)及びp53及びそれらの変異体の配列をカバーする、500のスクランブルされたコントロール配列を伴う3661の特定の天然ペプチドを合成し、アレイを表示した。NSCLC患者サンプル中における1:200の血清希釈は、EGFR結合の検出のために使用した。マイクロアレイのインキュベーションは、自動化されたハイブリダイゼーションステーションHS4800(Tecan社)において30で行った。洗浄後、結合免疫グロブリン(IgG)のCy5標識抗ヒト二次抗体で検出した。(JIR、アッセイにおいて0.1/mlの最終濃度)。蛍光は、オートローダ4200ALを備えたマイクロアレイスキャナーGenePix(Molecular Devices)を用いて読み取った。信号強度は、相対蛍光単位として表示される。

10

#### 【0202】

洗浄及びインキュベーション条件の詳細は、以下の表のとおり：

20

ブロッキング溶液：	SmartBlockブロッキング溶液
血清及び二次抗体の希釈	SuperBlockT20ブロッキング溶液
洗浄緩衝液1：	1xTBS+0.1%ツイーン20
洗浄緩衝液2：	0.1xSSC+0.05%ツイーン20

表5：実験条件

#### 【0203】

30

工程	手順	パラメーター	緩衝液：
1	洗浄	1 x	1 x TBS-0, 1%ツイーン20
2	プローブ注入1		ブロッキング溶液
3	ハイブリダイゼーション	1時間、30℃	
4	洗浄	2 x	1 x TBS-0, 1%ツイーン20
5	プローブ注入2	200	患者の血清
6	ハイブリダイゼーション	2時間、30℃	
7	洗浄	3 x	1 x TBS-0, 1%ツイーン20
8	プローブ注入3		Cy5-抗ヒト二次抗体
9	ハイブリダイゼーション	45分、30℃	
10	洗浄	2 x	1 x TBS-0, 1%ツイーン20
11	洗浄	3 x	0.1 x SSC-0.05%ツイーン20
12	スライド乾燥	20秒	
13	洗浄	3 x	0.1 x SSC-0.05%ツイーン20
14	スライド乾燥	5分間	

表6：実験条件

## 【0204】

## サンプル

サンプルはTASK試験に属する患者から選択した。TASKは、ファーストラインのNSCLC患者において、標準化学療法レジメン(ゲムシタピン+シスプラチン又はパクリタキセル+プラスカルボプラチン)+Avastin(登録商標)(ペバシズマブ)と比較した、Avastin(登録商標)+Tarceva(登録商標)併用における患者200例の無作為化、非盲検、第II相試験であった。本試験の更なる登録は、事前に計画した当初の患者120例の中間解析からのデータの後に停止した。発疹の発現は有害事象として記録した。全ての患者からの生検では、EGFR突然変異の存在について試験を行い、変異の有無を記録した。

## 【0205】

ペプチドアレイ試験のために、両群から計49例(24例のAvastin(登録商標)+Tarceva(登録商標)(A+T)、25例のAvastin(登録商標)+化学療法(A+C))の患者を用いた。A+T群に選択された患者において、発疹が16例の患者で発現した。それに対し、A+C群ではわずか3例の患者が発疹を発現した。これは、発疹がエルロチニブにより誘導されるため、予想された頻度の発疹に相当するが、化学療法による非常に限られた範囲に過ぎない。

## 【0206】

アクセス可能な臨床データには、発疹グレード及び治療前生検から測定したEGFR突然変異の有無だけでなく、結果データ、例えば応答、全生存期間及び無増悪生存期間が含まれた。

## 【0207】

## 統計解析

## グローバルテスト

データをモデル化するために以下の手法を適用した。

・パフォーマンスパラメーター(PFS又はOS)を記述する線形回帰モデルの候補としての共変量を特定するための記述統計(適切な単一変数を使用)テスト。

・有効性パラメーターの最適なモデルの同定(生存分析)

・抗体力価の増加及びモデルへの処理との相互作用、並びに新しい変数とのパフォーマンスの比較

## 【0208】

選択した一般的なモデルでは、説明変数のグループ内の抗体力価でテストを実施した：

・抗体量に対する、EGFR変異(EGFRM)、胸部放射線療法(TRT)、発疹の有効性パラメーター、による比例ハザードモデル(2つのサンプルグループ-低/高抗体量-中央値で割ったもの)

・抗体力価対レスポナー/ノンレスポナーのA+T群における野生型(WT+)内のU-検定

・EGFRMとTRTの応答(6週目、12週目)対抗体量によるカイ二乗検定

## 【0209】

最後に、高い相関性の抗体価をもたらす、様々な非常に類似したペプチド配列を使用した。報告されたペプチド配列の大部分については、非常に高い配列類似性(スミス-ウォーターマンアライメント類似性スコア>50、置換行列はPAM30、且つギャップのペナルティは1を使用)を有する全てのペプチドのリストからコンセンサス配列が選択され、抗体力価は、標的力価と相関していた(スピアマンの順位相関>0.75)。

## 【0210】

<sup>1</sup> Koizumi, K., S. Hojo, et al. (2007). "Chemokine receptors in cancer metastasis and cancer cell-derived chemokines in host immune response." *Cancer Science* 98 (11): 1652-1658

<sup>2</sup> Li Yuan et al, *Chinese Journal of Lung Cancer*, 13(7), 2010, 727-730

<sup>3</sup> Li Yuan et al, *Chinese Journal of Lung Cancer*, 12(10), 2009, 1999-6187

<sup>4</sup> C J Chapman, A Murray, J E McElveen, U Sahin, U Luxemburger, O Tureci, R Wiewrodt, A C Barnes, J F Robertson, "Autoantibodies in lung cancer: possibilities for early detection and subsequent cure", *Thorax* 2008;63(3):228-233

<sup>5</sup> W02011073905

<sup>6</sup> Albert, M. L. and R. B. Darnell (2004). "Paraneoplastic neurological degenerations: Keys to tumor immunity." *Nat. Rev. Cancer* 4(1): 36-44

<sup>7</sup> Paz-Ares, L., D. Soulieres, et al. (2010). "Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis." *J Cell Mol Med* 14(1-2): 51-69

<sup>8</sup> Reck, M., A. Hermes, et al. (2011). "Tissue sampling in lung cancer: A review in light of the MERIT experience." *Lung Cancer* 74(1): 1-6

<sup>9</sup> Rosell et al., *N Engl J Med* 2009; 361:958-967

<sup>10</sup> Mok et al., *N Engl J Med* 2009; 361:947-957

<sup>11</sup> Heigener, D. and M. Reck (2011). "Mutations in the epidermal growth factor receptor gene in non-small cell lung cancer: Impact on treatment beyond gefitinib and erlotinib." *Advances in Therapy* 28(2): 126-133

<sup>12</sup> Reck, M., A. Hermes, et al. (2011). "Tissue sampling in lung cancer: A review in light of the MERIT experience." *Lung Cancer* 74(1): 1-6

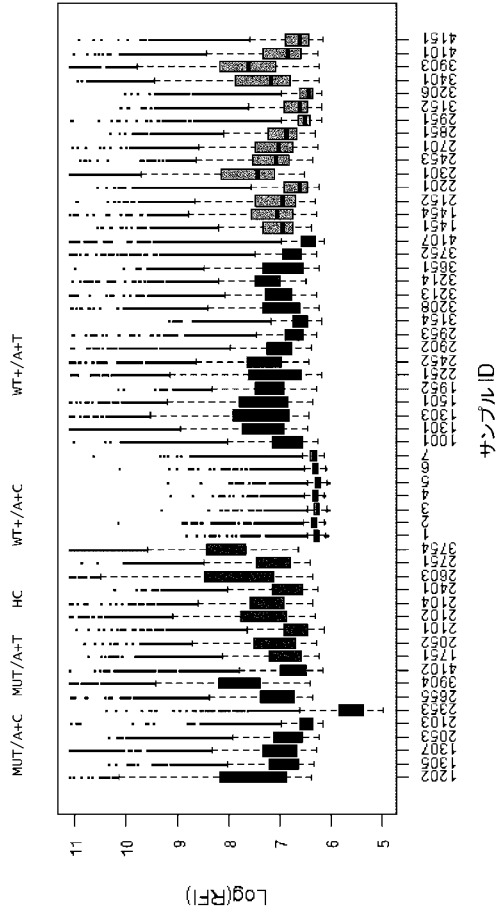
10

20

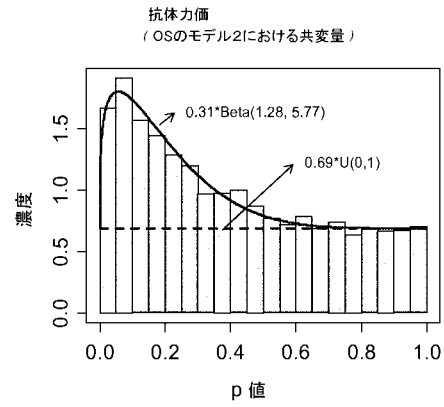
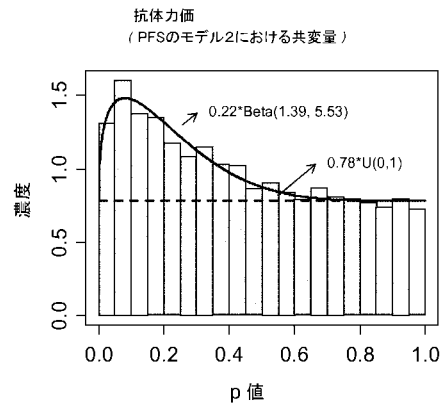
30

40

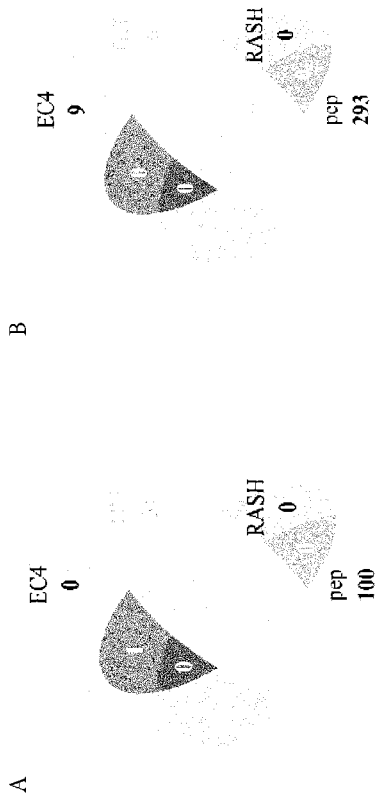
【 図 1 】



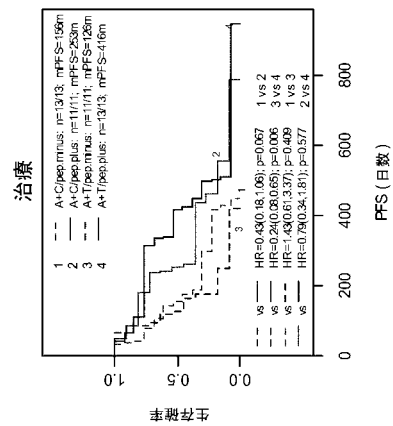
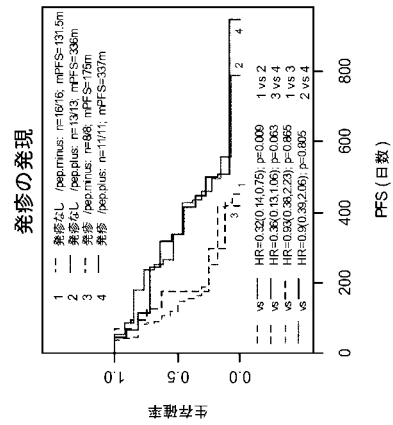
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



【配列表】

2015527564000001.app

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2013/061430
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K39/395 G01N33/574 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LI YUAN ET AL: "[Detecting EGFR autoantibodies in serums of NSCLC patients with peptide array].", ZHONGGUO FEI AI ZA ZHI = CHINESE JOURNAL OF LUNG CANCER JUL 2010, vol. 13, no. 7, July 2010 (2010-07), pages 727-730, XP002692215, ISSN: 1999-6187	1-3,6,17,19,27-30,33,36,37,41
Y	abstract; figures 1-4	1-3,6,8,10,17,19,21,23,27-30,33,35-37,39-41
	-----	-/--
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
15 August 2013		06/09/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Rosin, Oliver

2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/061430

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LI YUAN ET AL: "[Advances of EGFR and HER-2 Autoantibodies in Serum of Lung Cancer Patients.]", ZHONGGUO FEI AI ZA ZHI = CHINESE JOURNAL OF LUNG CANCER 20 OCT 2009, vol. 12, no. 10, 20 October 2009 (2009-10-20), pages 1115-1118, XP002692216, ISSN: 1999-6187	1-3,6, 17,19, 27-30, 33,36, 37,41
Y	the whole document	1-3,6,8, 10,17, 19,21, 23, 27-30, 33, 35-37, 39-41
Y	----- WO 2005/010151 A2 (ABGENIX INC [US]; WEBER RICHARD [US]; FENG XIAO [US]; FOORD ORIT [US];) 3 February 2005 (2005-02-03)	1-3,6,8, 10,17, 19,21, 23, 27-30, 33, 35-37, 39-41
X	----- WO 2011/073905 A1 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]; HOFFMANN RALF [DE]) 23 June 2011 (2011-06-23)	10,23
Y	p126 sec par; table 1	1-3,6,8, 10,17, 19,21, 23, 27-30, 33, 35-37, 39-41
Y	----- CHAPMAN C J ET AL: "Autoantibodies in lung cancer: possibilities for early detection and subsequent cure", THORAX, BMJ PUBLISHING GROUP, GB, vol. 63, no. 3, 1 March 2008 (2008-03-01), pages 228-233, XP008130047, ISSN: 0040-6376, DOI: 10.1136/THX.2007.083592 [retrieved on 2007-10-11] table 2	1-3,6,8, 10,17, 19,21, 23, 27-30, 33, 35-37, 39-41
	----- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/061430

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>GARCIA DE PALAZZO I ET AL: "Expression of mutated Epidermal Growth Factor Receptor by non-small cell lung carcinomas",  CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR  CANCER RESEARCH, US,  vol. 53, 15 July 1993 (1993-07-15), pages  3217-3220, XP002153548,  ISSN: 0008-5472  the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	<p>1-3,6,8,  10,17,  19,21,  23,  27-30,  33,  35-37,  39-41</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2013/061430**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:  
1-3, 6, 8, 10, 17, 19, 21, 23, 27-30, 33, 35-37
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ EP2013/ 061430

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

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

1. claims: 1-3, 6, 8, 10, 17, 19, 21, 23, 27-30, 33, 35-37, 39-41(all partially)

Method for diagnosing non-small cell lung cancer comprising detecting an autoantibody recognizing an EGFR peptide having Seq ID N° 554.

---

- 2-619. claims: 1-8, 10, 17-21, 23, 27-41(all partially)

Method for diagnosing non-small cell lung cancer comprising detecting an autoantibody recognizing an EGFR peptide having Seq ID N° 555 (invention 2) ... up to... Seq ID N° 619 (invention 619), in as far as mentioned in the claims. The grouping started with the Seq ID N°s mentioned in claim 2 (Seq ID N°s 554-560), and then resumes at Seq ID N° 1.

---

620. claims: 9, 22

Erlotinib in medical use.

---

621. claims: 11-16, 24-26

Kits.

---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/061430

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005010151 A2	03-02-2005	AU 2004259398 A1	03-02-2005
		AU 2004260936 A1	10-02-2005
		AU 2010202054 A1	10-06-2010
		AU 2010219363 A1	30-09-2010
		BR P10411803 A	23-05-2006
		BR P10411852 A	23-05-2006
		CA 2530172 A1	10-02-2005
		CA 2530285 A1	03-02-2005
		CN 102558352 A	11-07-2012
		CN 102675462 A	19-09-2012
		EP 1638606 A2	29-03-2006
		EP 1639092 A2	29-03-2006
		EP 2457586 A1	30-05-2012
		EP 2457587 A1	30-05-2012
		JP 4800210 B2	26-10-2011
		JP 4808614 B2	02-11-2011
		JP 2007526233 A	13-09-2007
		JP 2007526880 A	20-09-2007
		JP 2011042683 A	03-03-2011
		JP 2011088901 A	06-05-2011
		KR 20060054203 A	22-05-2006
		KR 20060073540 A	28-06-2006
		KR 20120060788 A	12-06-2012
		KR 20120098932 A	05-09-2012
		KR 20120130014 A	28-11-2012
		KR 20130065723 A	19-06-2013
		MX PA05014152 A	25-05-2006
		MX PA05014155 A	25-05-2006
		US 2005053608 A1	10-03-2005
		US 2005059087 A1	17-03-2005
		US 2009155282 A1	18-06-2009
		US 2009156790 A1	18-06-2009
		US 2009175887 A1	09-07-2009
		US 2009240038 A1	24-09-2009
		US 2010111979 A1	06-05-2010
		WO 2005010151 A2	03-02-2005
		WO 2005012479 A2	10-02-2005
-----			
WO 2011073905 A1	23-06-2011	NONE	
-----			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	

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

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZB26  
4H045 BA17 CA40 DA75 EA51

专利名称(译)	自己免疫抗体		
公开(公告)号	<a href="#">JP2015527564A</a>	公开(公告)日	2015-09-17
申请号	JP2015515492	申请日	2013-06-04
申请(专利权)人(译)	F.霍夫曼 - 罗氏股份公司		
[标]发明人	ベルントペーター クルークハンマーバルバラ		
发明人	ベルント, ペーター クルークハンマー, バルバラ		
IPC分类号	G01N33/574 G01N33/53 G01N33/564 A61K31/517 C07D239/94 A61P35/00 A61P11/00 C07K16/28		
CPC分类号	A61P11/00 A61P35/00 C07K16/2863 G01N33/564 G01N33/57423 G01N2333/71 G01N33/6854		
FI分类号	G01N33/574.ZNA.Z G01N33/53.N G01N33/564.Z A61K31/517 C07D239/94.CSP A61P35/00 A61P11/00 C07K16/28		
F-TERM分类号	4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/AA03 4C086/BC46 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZA59 4C086/ZB26 4H045/BA17 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA51		
优先权	2012171126 2012-06-07 EP		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明一般涉及与非小细胞肺癌相关的生物标志物，以及用于检测和诊断人类受试者中的非小细胞肺癌的方法和组合物。

(21) 出願番号	特願2015-515492 (P2015-515492)	(71) 出願人	306021192 エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチュエン ゲゼルシャフト
(66) (22) 出願日	平成25年6月4日 (2013.6.4)		スイス、ツェーハー 4070バーゼル、グ レンツァッハーシュトラッセ124番
(65) 翻訳文提出日	平成27年1月23日 (2015.1.23)	(74) 代理人	100109726 弁理士 園田 吉隆
(66) 国際出願番号	PCT/EP2013/061430		100101199 弁理士 小林 義教
(67) 国際公開番号	W02013/182537	(72) 発明者	ベルント, ペーター スイス国 ツェーハー 4056 バーゼ ル, ミットラレ シュトラッセ 138
(67) 国際公開日	平成25年12月12日 (2013.12.12)	(72) 発明者	クルークハンマー, バルバラ ドイツ国 79618 ラインフェルデン , イム ビーフアング 22 最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	12171126.1		
(32) 優先日	平成24年6月7日 (2012.6.7)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		