

(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2014-503499

(P2014-503499A)

(43) 公表日 平成26年2月13日(2014.2.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4196 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4196 Z N A	2 G 0 4 5
<b>G 0 1 N 33/68 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/68	4 B 0 6 3
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 T	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 K 31/436 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/436	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/517 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/517	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 97 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-540060 (P2013-540060)	(71) 出願人	513121867
(86) (22) 出願日	平成23年11月18日 (2011.11.18)		シンタ ファーマスーティカルズ コーポ
(85) 翻訳文提出日	平成25年7月8日 (2013.7.8)		レーション
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/061440		アメリカ合衆国 O 2 4 2 1 マサチュー
(87) 国際公開番号	W02012/068483		セッツ州, レキシントン, ハートウェル
(87) 国際公開日	平成24年5月24日 (2012.5.24)		アベニュー 4 5
(31) 優先権主張番号	61/415, 139	(74) 代理人	100091096
(32) 優先日	平成22年11月18日 (2010.11.18)		弁理士 平木 祐輔
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100118773
(31) 優先権主張番号	61/415, 156		弁理士 藤田 節
(32) 優先日	平成22年11月18日 (2010.11.18)	(74) 代理人	100122389
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 新井 栄一
(31) 優先権主張番号	61/415, 158	(74) 代理人	100111741
(32) 優先日	平成22年11月18日 (2010.11.18)		弁理士 田中 夏夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 低酸素状態に基づく治療に適した被験体の事前選択

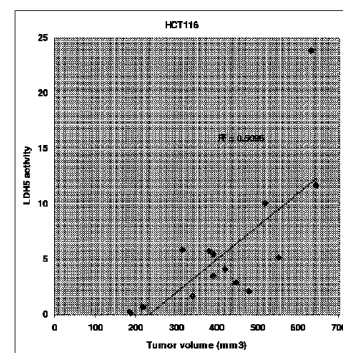
## (57) 【要約】

本発明は、被験体の癌細胞におけるモジュレートされたレベルの低酸素状態に基づいて、薬剤による治療に適した被験体を事前選択する方法を提供する。一実施形態において、本発明は、細胞、例えば癌細胞におけるモジュレートされたレベルの乳酸脱水素酵素(LDH)に基づいて、薬剤による治療に適した被験体を事前選択する方法を提供する。また、本発明は、有効量の薬剤を被験体に投与することにより被験体における癌を治療する方法を提供し、ここで、被験体はモジュレートされたレベルの低酸素状態に基づいてあらかじめ選択されている。本発明はさらに、本発明の方法を実施するためのキットを提供する。

【選択図】 図 1 A B

FIGURE 1A-B

A

% LDH5  
activity

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

癌を有する被験体を治療するための組成物であって、該組成物がベバシズマブ(bevacizumab)、ガネテスピブ(ganetespib)、テムシロリムス(temsirolimus)、エルロチニブ(erlotinib)、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ(pazopanib)、セジラニブ(cediranib)、およびアキシチニブ(axitinib)からなる群より選択される薬剤を含み、癌が高レベルの低酸素状態の腫瘍を含む、前記組成物。

## 【請求項 2】

癌が固形腫瘍である、請求項1に記載の組成物。

## 【請求項 3】

癌が、原発癌、転移癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、中咽頭癌、下咽頭癌、食道癌、胃癌、膵癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、小腸癌、尿路癌、腎癌、膀胱癌、尿路上皮癌、女性生殖器癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巣癌、絨毛癌、妊娠性絨毛疾患、男性生殖器癌、前立腺癌、精嚢癌、精巣癌、胚細胞腫、内分泌腺腫瘍、甲状腺癌、副腎癌、下垂体癌、皮膚癌、血管腫、黒色腫、骨および軟部組織から発生する肉腫、カボジ肉腫、脳癌、神経癌、眼癌、髄膜癌、星細胞腫、神経膠腫、膠芽腫、網膜芽腫、神経腫、神経芽腫、神経鞘腫、髄膜腫、造血器悪性腫瘍から発生する固形腫瘍、白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、転移性黒色腫、再発性または持続性の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌、上皮性卵巣癌、原発性腹膜漿液性癌、非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、大腸癌、小細胞肺癌、黒色腫、多形性膠芽腫、非扁平上皮非小細胞肺癌、悪性神経膠腫、原発性腹膜漿液性癌、転移性肝癌、神経内分泌癌、難治性悪性腫瘍、トリプルネガティブ乳癌、HER2増幅乳癌、扁平上皮癌、鼻咽頭癌、口腔癌、胆道癌、肝細胞癌、頭頸部扁平上皮癌(SCCHN)、非髄様甲状腺癌、神経線維腫症1型、CNS癌、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、唾液腺癌、粘膜黒色腫、末端黒子型黒色腫、傍神経節腫；褐色細胞腫、進行性の転移癌、固形腫瘍、扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、子宮内膜癌、頭頸部癌、横紋筋肉腫、多発性骨髄腫、消化管間質腫瘍、マントル細胞リンパ腫、神経膠肉腫、骨肉腫、および難治性悪性腫瘍からなる群より選択される、請求項1または2に記載の組成物。

## 【請求項 4】

腫瘍における低酸素レベルが被験体サンプルにおいて測定される、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

## 【請求項 5】

被験体サンプルが、腫瘍組織、血液、尿、便、リンパ液、脳脊髄液、循環腫瘍細胞、気管支洗浄液、腹膜灌流液、滲出液、エフュージョン、および痰からなる群より選択される、請求項4に記載の組成物。

## 【請求項 6】

腫瘍組織が、被験体内に存在する腫瘍組織または被験体から取り出された腫瘍組織である、請求項5に記載の組成物。

## 【請求項 7】

低酸素レベルが、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルを検出することにより測定される、請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。

## 【請求項 8】

1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルがサンプルにおいてアップレギュレートされる、請求項7に記載の組成物。

## 【請求項 9】

低酸素レベルが、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルもしくは発現レベルを検出することにより、または乳酸脱水素酵素(LDH)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、および3；ニューロピリン1(NRP-1)、ピ

10

20

30

40

50

ルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)、グルコース輸送体1(GLUT-1)、グルコース輸送体2(GLUT-2)の活性もしくは発現の検出、腫瘍の大きさ、血流、EF5結合、ピモニダゾール結合、PETスキャン、および低酸素レベルのプロープ検出からなる群より選択される検出方法を用いることにより測定される、請求項1~8のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項10】

LDHのアイソフォームまたはサブユニットが、LDH5、LDH4、LDH3、LDH2、LDH1、LDHAおよびLDHBからなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総LDHを含む）を含む、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

HIFのアイソフォームが、HIF-1、HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2、およびHIF-2 $\alpha$ からなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総HIF-1および/または総HIF-2を含む）を含む、請求項9に記載の組成物。

【請求項12】

VEGFの血管新生促進アイソフォームが、任意のVEGF-Aアイソフォーム、またはVEGF-Aアイソフォームの任意の組合せ（総VEGF-Aを含む）である、請求項9に記載の組成物。

【請求項13】

少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出が、総LDH、LDH5、LDH4、LDH5プラスLDH4、LDH5プラスLDH4プラスLDH3、およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが0.8 ULN以上であることを含む、請求項1~9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項14】

少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出が、総LDH、LDH5、LDH4、LDH5プラスLDH4、LDH5プラスLDH4プラスLDH3、およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが1.0 ULN以上であることを含む、請求項1~9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項15】

高レベルの低酸素状態の検出が、低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの、活性もしくは発現レベルの比における変化、または正規化された活性もしくは発現レベルの比における変化の検出を含む、請求項1~14のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項16】

高レベルの低酸素状態が、ULNの1.0以上の比または正規化された比を含み、ここで、比または正規化された比が、LDHA対LDHB、LDH5またはLDH4対LDH1、LDH5またはLDH4対総LDH、LDH5およびLDH4対LDH1、LDH5およびLDH4対総LDH、LDH5、LDH4およびLDH3対LDH1、ならびにLDH5、LDH4およびLDH3対総LDHからなる群より選択される、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

被験体が以前に別の化学療法剤により治療されている、請求項1~16のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項18】

ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療に適した被験体を識別するための腫瘍における低酸素レベルの使用であって、被験体からの腫瘍における低酸素レベルを測定することを含み、サンプルにおける高レベルの低酸素状態が、被験体がベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療に反応する可能性が高いことを示す、前記使用。

【請求項19】

10

20

30

40

50

腫瘍において低レベルの低酸素状態を有する被験体が、ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療に応答する可能性が低い、請求項18に記載の使用。

【請求項20】

癌が固形癌である、請求項18または19に記載の使用。

【請求項21】

癌が、原発癌、転移癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、中咽頭癌、下咽頭癌、食道癌、胃癌、膵癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、小腸癌、尿路癌、腎癌、膀胱癌、尿路上皮癌、女性生殖器癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巣癌、絨毛癌、妊娠性絨毛疾患、男性生殖器癌、前立腺癌、精嚢癌、精巣癌、胚細胞腫、内分泌腺腫瘍、甲状腺癌、副腎癌、下垂体癌、皮膚癌、血管腫、黒色腫、骨および軟部組織から発生する肉腫、カボジ肉腫、脳癌、神経癌、眼癌、髄膜癌、星細胞腫、神経膠腫、膠芽腫、網膜芽腫、神経腫、神経芽腫、神経鞘腫、髄膜腫、造血器悪性腫瘍から発生する固形腫瘍、白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、転移性黒色腫、再発性または持続性の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌、上皮性卵巣癌、原発性腹膜漿液性癌、非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、大腸癌、小細胞肺癌、黒色腫、多形性膠芽腫、非扁平上皮非小細胞肺癌、悪性神経膠腫、原発性腹膜漿液性癌、転移性肝癌、神経内分泌癌、難治性悪性腫瘍、トリプルネガティブ乳癌、HER2増幅乳癌、扁平上皮癌、鼻咽頭癌、口腔癌、胆道癌、肝細胞癌、頭頸部扁平上皮癌(SCCHN)、非髄様甲状腺癌、神経線維腫症1型、CNS癌、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、唾液腺癌、粘膜黒色腫、末端黒子型黒色腫、傍神経節腫；褐色細胞腫、進行性の転移癌、固形腫瘍、扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、子宮内膜癌、頭頸部癌、横紋筋肉腫、多発性骨髄腫、消化管間質腫瘍、マントル細胞リンパ腫、神経膠肉腫、骨肉腫、および難治性悪性腫瘍からなる群より選択される、請求項18～20のいずれか1項に記載の使用。

10

20

【請求項22】

腫瘍における低酸素レベルが被験体サンプルにおいて測定される、請求項18～21のいずれか1項に記載の使用。

【請求項23】

被験体サンプルが、腫瘍組織、血液、血清、血漿、尿、便、リンパ液、脳脊髄液、循環腫瘍細胞、気管支洗浄液、腹膜灌流液、滲出液、エフュージョン、および痰からなる群より選択される、請求項22に記載の使用。

30

【請求項24】

被験体サンプルが、被験体内の腫瘍組織または被験体から取り出された腫瘍組織である、請求項22に記載の使用。

【請求項25】

低酸素レベルが、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるペプチドの活性レベルまたは発現レベルを検出することにより測定される、請求項18～24のいずれか1項に記載の使用。

【請求項26】

1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルがサンプルにおいてアップレギュレートされる、請求項24に記載の使用。

40

【請求項27】

低酸素レベルが、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルもしくは発現レベルを検出することにより、または乳酸脱水素酵素(LDH)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、および3；ニューロピリン1(NRP-1)、ビルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)、グルコース輸送体1(GLUT-1)、グルコース輸送体2(GLUT-2)の活性もしくは発現の検出、腫瘍の大きさ、血流、EF5結合、ピモニダゾール結合、PETスキャン、および低酸素レベルのプローブ検出からなる

50

群より選択される検出方法を用いることにより測定される、請求項18～26のいずれか1項に記載の使用。

【請求項28】

LDHのアイソフォームまたはサブユニットが、LDH5、LDH4、LDH3、LDH2、LDH1、LDHAおよびLDHBからなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総LDHを含む）を含む、請求項27に記載の使用。

【請求項29】

HIFのアイソフォームが、HIF-1 $\alpha$ 、HIF-1 $\beta$ 、HIF-2 $\alpha$ 、およびHIF-2 $\beta$ からなる群；またはそれらの任意の組合せ（総HIF-1および総HIF-2を含む）より選択される、請求項27に記載の使用。

10

【請求項30】

VEGFの血管新生促進アイソフォームが、VEGF-Aの任意のアイソフォーム；またはその任意の組合せ（総VEGF-Aを含む）である、請求項27に記載の使用。

【請求項31】

少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出が、総LDH、LDH5、LDH4；LDH5プラスLDH4；LDH5プラスLDH4プラスLDH3；およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが0.8 ULN以上であることを含む、請求項27または28に記載の使用。

【請求項32】

少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出が、総LDH、LDH5、LDH4；LDH5プラスLDH4；LDH5プラスLDH4プラスLDH3；およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが1.0 ULN以上であることを含む、請求項27または28に記載の使用。

20

【請求項33】

高レベルの低酸素状態が、低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの比または低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの正規化された活性もしくは発現レベルの比における変化である、請求項18～27のいずれか1項に記載の使用。

【請求項34】

高レベルの低酸素状態が、ULNの1.0以上の比または正規化された比を含み、ここで、比または正規化された比が、LDHA対LDHB、LDH5またはLDH4対LDH1、LDH5またはLDH4対総LDH、LDH5およびLDH4対LDH1、LDH5およびLDH4対総LDH、LDH5、LDH4およびLDH3対LDH1、ならびにLDH5、LDH4およびLDH3対総LDHからなる群より選択される、請求項33に記載の使用。

30

【請求項35】

高レベルの低酸素状態を有する被験体が、ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤を投与される、請求項18～34のいずれか1項に記載の使用。

【請求項36】

被験体が以前に別の化学療法剤により治療されている、請求項18～35のいずれか1項に記載の使用。

40

【請求項37】

癌治療のためのベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤を含む治療レジメンを選択するための試験の製造のための低酸素レベルの使用であって、被験体サンプルにおける低酸素レベルを測定するための少なくとも1種の試薬を含み、ここで、低酸素レベルが、ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤を含む治療レジメンを選択するために使用される、前記使用。

50

## 【請求項 38】

高レベルの低酸素状態が、ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療レジメンを選択するべきであることを示している、請求項37に記載の使用。

## 【請求項 39】

高レベルの低酸素状態が、ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療レジメンを選択するべきでないことを示している、請求項37に記載の使用。

10

## 【請求項 40】

癌が固形腫瘍である、請求項37～39のいずれか1項に記載の使用。

## 【請求項 41】

癌が、原発癌、転移癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、中咽頭癌、下咽頭癌、食道癌、胃癌、膵癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、小腸癌、尿路癌、腎癌、膀胱癌、尿路上皮癌、女性生殖器癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巣癌、絨毛癌、妊娠性絨毛疾患、男性生殖器癌、前立腺癌、精嚢癌、精巣癌、胚細胞腫、内分泌腺腫瘍、甲状腺癌、副腎癌、下垂体癌、皮膚癌、血管腫、黒色腫、骨および軟部組織から発生する肉腫、カボジ肉腫、脳癌、神経癌、眼癌、髄膜癌、星細胞腫、神経膠腫、膠芽腫、網膜芽腫、神経腫、神経芽腫、神経鞘腫、髄膜腫、造血器悪性腫瘍から発生する固形腫瘍、白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、転移性黒色腫、再発性または持続性の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌、上皮性卵巣癌、原発性腹膜漿液性癌、非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、大腸癌、小細胞肺癌、黒色腫、多形性膠芽腫、非扁平上皮非小細胞肺癌、悪性神経膠腫、原発性腹膜漿液性癌、転移性肝癌、神経内分泌癌、難治性悪性腫瘍、トリプルネガティブ乳癌、HER2増幅乳癌、扁平上皮癌、鼻咽頭癌、口腔癌、胆道癌、肝細胞癌、頭頸部扁平上皮癌(SCCHN)、非髄様甲状腺癌、神経線維腫症1型、CNS癌、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、唾液腺癌、粘膜黒色腫、末端黒子型黒色腫、傍神経節腫；褐色細胞腫、進行性の転移癌、固形腫瘍、扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、子宮内膜癌、頭頸部癌、横紋筋肉腫、多発性骨髄腫、消化管間質腫瘍、マントル細胞リンパ腫、神経膠肉腫、骨肉腫、および難治性悪性腫瘍からなる群より選択される、請求項37～40のいずれか1項に記載の使用。

20

30

## 【請求項 42】

腫瘍の低酸素レベルが被験体サンプルにおいて測定される、請求項37～41のいずれか1項に記載の使用。

## 【請求項 43】

被験体サンプルが、腫瘍組織、血液、血清、血漿、尿、便、リンパ液、脳脊髄液、循環腫瘍細胞、気管支洗浄液、腹膜灌流液、滲出液、エフュージョン、および痰からなる群より選択される、請求項42に記載の使用。

## 【請求項 44】

被験体サンプルが、被験体内の腫瘍組織または被験体内にない腫瘍組織である、請求項43に記載の使用。

40

## 【請求項 45】

低酸素レベルが、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるペプチドの活性レベルまたは発現レベルを検出することにより測定される、請求項37～44のいずれか1項に記載の使用。

## 【請求項 46】

1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルがサンプルにおいてアップレギュレートされる、請求項45に記載の使用。

## 【請求項 47】

低酸素レベルが、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルもしくは発現レベルを検出することにより、または乳酸脱水素酵素(LDH)の少なく

50

とも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、および3；ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)、グルコース輸送体1(GLUT-1)、グルコース輸送体2(GLUT-2)の活性もしくは発現の検出、腫瘍の大きさ、血流、EF5結合、ピモニダゾール結合、PETスキャン、および低酸素レベルのプロープ検出からなる群より選択される検出方法を用いることにより測定される、請求項37～46のいずれか1項に記載の使用。

【請求項48】

LDHのアイソフォームまたはサブユニットが、LDH5、LDH4、LDH3、LDH2、LDH1、LDHAおよびLDHBからなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総LDHを含む）を含む、請求項46に記載の使用。

10

【請求項49】

HIFのアイソフォームが、HIF-1、HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2、およびHIF-2 $\alpha$ からなる群；またはそれらの任意の組合せ（総HIF-1および総HIF-2を含む）より選択される、請求項46に記載の使用。

【請求項50】

VEGFの血管新生促進アイソフォームが、VEGF-A、またはその任意の組合せ（総VEGF-Aを含む）である、請求項46に記載の使用。

【請求項51】

20

少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出が、総LDH、LDH5、LDH4；LDH5プラスLDH4；LDH5プラスLDH4プラスLDH3；およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが0.8 ULN以上であることを含む、請求項47または48に記載の使用。

【請求項52】

少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出が、総LDH、LDH5、LDH4；LDH5プラスLDH4；LDH5プラスLDH4プラスLDH3；およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが1.0 ULN以上であることを含む、請求項47または48

30

【請求項53】

高レベルの低酸素状態が、低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの正規化されたレベルの比における変化である、請求項37～52のいずれか1項に記載の使用。

【請求項54】

高レベルの低酸素状態が、ULNの1.0以上の比または正規化された比を含み、ここで、比または正規化された比が、LDHA対LDHB、LDH5またはLDH4対LDH1、LDH5またはLDH4対総LDH、LDH5およびLDH4対LDH1、LDH5およびLDH4対総LDH、LDH5、LDH4およびLDH3対LDH1、ならびにLDH5、LDH4およびLDH3対総LDHからなる群より選択される、請求項53に記載の使用。

【請求項55】

40

癌を有する被験体を治療するための医薬の調製のための、ペバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤の使用であって、被験体が高レベルの低酸素状態の腫瘍を有する、前記使用。

【請求項56】

癌が固形腫瘍である、請求項55に記載の使用。

【請求項57】

癌が、原発癌、転移癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、中咽頭癌、下咽頭癌、食道癌、胃癌、膵癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、小腸癌、尿路癌、腎癌、膀胱癌、尿路上皮癌、女性生殖器癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巣癌、絨毛癌、妊娠性絨毛疾患、男性生殖器癌、前立腺

50

癌、精嚢癌、精巣癌、胚細胞腫、内分泌腺腫瘍、甲状腺癌、副腎癌、下垂体癌、皮膚癌、血管腫、黒色腫、骨および軟部組織から発生する肉腫、カボジ肉腫、脳癌、神経癌、眼癌、髄膜癌、星細胞腫、神経膠腫、膠芽腫、網膜芽腫、神経腫、神経芽腫、神経鞘腫、髄膜腫、造血器悪性腫瘍から発生する固形腫瘍、白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、転移性黒色腫、再発性または持続性の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌、上皮性卵巣癌、原発性腹膜漿液性癌、非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、大腸癌、小細胞肺癌、黒色腫、多形性膠芽腫、非扁平上皮非小細胞肺癌、悪性神経膠腫、原発性腹膜漿液性癌、転移性肝癌、神経内分泌癌、難治性悪性腫瘍、トリプルネガティブ乳癌、HER2増幅乳癌、扁平上皮癌、鼻咽頭癌、口腔癌、胆道癌、肝細胞癌、頭頸部扁平上皮癌(SCCHN)、非髄様甲状腺癌、神経線維腫症1型、CNS癌、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、唾液腺癌、粘膜黒色腫、末端黒子型黒色腫、傍神経節腫；褐色細胞腫、進行性の転移癌、固形腫瘍、扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、子宮内膜癌、頭頸部癌、横紋筋肉腫、多発性骨髄腫、消化管間質腫瘍、マントル細胞リンパ腫、神経膠肉腫、骨肉腫、および難治性悪性腫瘍からなる群より選択される、請求項55または56に記載の方法。

10

#### 【請求項58】

被験体サンプルが、腫瘍組織、血液、尿、便、リンパ液、脳脊髄液、循環腫瘍細胞、気管支洗浄液、腹膜灌流液、滲出液、エフュージョン、および痰からなる群より選択される、請求項55～57のいずれか1項に記載の使用。

#### 【請求項59】

腫瘍組織が、被験体内の腫瘍組織または被験体内にない腫瘍組織である、請求項58に記載の使用。

20

#### 【請求項60】

低酸素レベルが、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドのレベルを検出することにより測定される、請求項55～59のいずれか1項に記載の使用。

#### 【請求項61】

1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性または発現レベルがサンプルにおいてアップレギュレートされる、請求項60に記載の使用。

#### 【請求項62】

低酸素レベルが、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルもしくは発現レベルを検出することにより、または乳酸脱水素酵素(LDH)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、および3；ニューロピリン1(NRP-1)、ビルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)、グルコース輸送体1(GLUT-1)、グルコース輸送体2(GLUT-2)の活性もしくは発現の検出、腫瘍の大きさ、血流、EF5結合、ピモニダゾール結合、PETスキャン、および低酸素レベルのプローブ検出からなる群より選択される検出方法を用いることにより測定される、請求項60または61に記載の使用。

30

#### 【請求項63】

LDHのアイソフォームまたはサブユニットが、LDH5、LDH4、LDH3、LDH2、LDH1、LDHAおよびLDHBからなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総LDHを含む）を含む、請求項62に記載の使用。

40

#### 【請求項64】

HIFのアイソフォームが、HIF-1<sub>α</sub>、HIF-1<sub>β</sub>、HIF-2<sub>α</sub>、およびHIF-2<sub>β</sub>からなる群；またはそれらの任意の組合せ（総HIF-1および総HIF-2を含む）より選択される、請求項62に記載の使用。

#### 【請求項65】

VEGFの血管新生促進アイソフォームが、VEGF-A、またはその任意の組合せ（総VEGF-Aを含む）である、請求項62に記載の使用。

#### 【請求項66】

50

少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出が、総LDH、LDH5、LDH4；LDH5プラスLDH4；LDH5プラスLDH4プラスLDH3；およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが0.8 ULN以上であることを含む、請求項62または63に記載の使用。

【請求項 6 7】

少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出が、総LDH、LDH5、LDH4；LDH5プラスLDH4；LDH5プラスLDH4プラスLDH3；およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが1.0 ULN以上であることを含む、請求項62または63

10

【請求項 6 8】

高レベルの低酸素状態が、低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの比または低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの正規化されたレベルの比における変化である、請求項55～65のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 6 9】

高レベルの低酸素状態が、ULNの1.0以上の比または正規化された比を含み、ここで、比または正規化された比が、LDHA対LDHB、LDH5またはLDH4対LDH1、LDH5またはLDH4対総LDH、LDH5およびLDH4対LDH1、LDH5およびLDH4対総LDH、LDH5、LDH4およびLDH3対LDH1、ならびにLDH5、LDH4およびLDH3対総LDHからなる群より選択される、請求項66または67に記載

20

【請求項 7 0】

被験体が以前に別の化学療法剤により治療されている、請求項55～69のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 7 1】

医療費を減少させるためのビジネス方法であって、  
被験体から得た腫瘍からの生体サンプルにおける低酸素レベルを測定すること；  
情報をコンピュータプロセッサに蓄えること；  
低酸素レベルに基づいて被験体がベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療から利益を得る可能性が高いかどうかを決定すること；  
ならびに被験体が治療から利益を得る可能性が高い場合にのみ被験体を治療すること、それにより医療費を減少させること  
を含む、前記方法。

30

【請求項 7 2】

癌が固形腫瘍である、請求項71に記載の方法。

【請求項 7 3】

癌が、原発癌、転移癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、中咽頭癌、下咽頭癌、食道癌、胃癌、膵癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、小腸癌、尿路癌、腎癌、膀胱癌、尿路上皮癌、女性生殖器癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巣癌、絨毛癌、妊娠性絨毛疾患、男性生殖器癌、前立腺癌、精嚢癌、精巣癌、胚細胞腫、内分泌腺腫瘍、甲状腺癌、副腎癌、下垂体癌、皮膚癌、血管腫、黒色腫、骨および軟部組織から発生する肉腫、カボジ肉腫、脳癌、神経癌、眼癌、髄膜癌、星細胞腫、神経膠腫、膠芽腫、網膜芽腫、神経腫、神経芽腫、神経鞘腫、髄膜腫、造血器悪性腫瘍から発生する固形腫瘍、白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、転移性黒色腫、再発性または持続性の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌、上皮性卵巣癌、原発性腹膜漿液性癌、非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、大腸癌、小細胞肺癌、黒色腫、多形性膠芽腫、非扁平上皮非小細胞肺癌、悪性神経膠腫、原発性腹膜漿液性癌、転移性肝癌、神経内分泌癌、難治性悪性腫瘍、トリプルネガティブ乳癌、HER2増幅乳癌、扁平上皮癌、鼻咽頭癌、口腔癌、胆道癌、肝細胞癌、頭頸部扁平上

40

50

皮癌(SCCHN)、非髄様甲状腺癌、神経線維腫症1型、CNS癌、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、唾液腺癌、粘膜黒色腫、末端黒子型黒色腫、傍神経節腫；褐色細胞腫、進行性の転移癌、固形腫瘍、扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、子宮内膜癌、頭頸部癌、横紋筋肉腫、多発性骨髄腫、消化管間質腫瘍、マントル細胞リンパ腫、神経膠肉腫、骨肉腫、および難治性悪性腫瘍からなる群より選択される、請求項71または72に記載の方法。

【請求項74】

腫瘍における低酸素レベルが被験体サンプルにおいて測定される、請求項71～73のいずれか1項に記載の方法。

【請求項75】

被験体サンプルが、腫瘍組織、血液、尿、リンパ液、脳脊髄液、循環腫瘍細胞、気管支洗浄液、腹膜灌流液、滲出液、エフュージョン、および痰からなる群より選択される、請求項74に記載の方法。

10

【請求項76】

腫瘍組織が、被験体内の腫瘍組織または被験体内にない腫瘍組織である、請求項74または75に記載の方法。

【請求項77】

低酸素レベルが、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドのレベルを検出することにより測定される、請求項71～76のいずれか1項に記載の方法。

【請求項78】

低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドがサンプルにおいてアップレギュレートされる、請求項77に記載の方法。

20

【請求項79】

低酸素レベルが、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルもしくは発現レベルを検出することにより、または乳酸脱水素酵素(LDH)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、および3；ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)、グルコース輸送体1(GLUT-1)、グルコース輸送体2(GLUT-2)の活性もしくは発現の検出、腫瘍の大きさ、血流、EF5結合、ピモニダゾール結合、PETスキャン、および低酸素レベルのプロブ検出からなる群より選択される検出方法を用いることにより測定される、請求項77または78に記載の方法。

30

【請求項80】

LDHのアイソフォームまたはサブユニットが、LDH5、LDH4、LDH3、LDH2、LDH1、LDHAおよびLDHBからなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総LDHを含む）を含む、請求項79に記載の方法。

【請求項81】

HIFのアイソフォームが、HIF-1 $\alpha$ 、HIF-1 $\beta$ 、HIF-2 $\alpha$ 、およびHIF-2 $\beta$ からなる群；またはそれらの任意の組合せ（総HIF-1および総HIF-2を含む）より選択される、請求項79に記載の方法。

40

【請求項82】

VEGFの血管新生促進アイソフォームが、VEGF-A、またはその任意の組合せ（総VEGF-Aを含む）である、請求項79に記載の方法。

【請求項83】

少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出が、総LDH、LDH5、LDH4；LDH5プラスLDH4；LDH5プラスLDH4プラスLDH3；およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが0.8 ULN以上であることを含む、請求項79または80に記載の方法。

【請求項84】

50

少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出が、総LDH、LDH5、LDH4；LDH5プラスLDH4；LDH5プラスLDH4プラスLDH3；およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが1.0 ULN以上であることを含む、請求項79または80に記載の方法。

【請求項 8 5】

高レベルの低酸素状態が、低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの比または低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの正規化されたレベルの比における変化である、請求項71～84のいずれか1項に記載の使用。

【請求項 8 6】

高レベルの低酸素状態が、ULNの1.0以上の比または正規化された比を含み、ここで、比または正規化された比が、LDHA対LDHB、LDH5またはLDH4対LDH1、LDH5またはLDH4対総LDH、LDH5およびLDH4対LDH1、LDH5およびLDH4対総LDH、LDH5、LDH4およびLDH3対LDH1、ならびにLDH5、LDH4およびLDH3対総LDHからなる群より選択される、請求項85に記載の使用。

【請求項 8 7】

被験体が以前に別の化学療法剤により治療されている、請求項71～86のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8 8】

ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療に適した被験体を識別する方法であって、被験体からの被験体サンプルを提供し、被験体から得た腫瘍における低酸素レベルをin vitroで測定し、サンプルにおける高レベルの低酸素状態が、その被験体がベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療に応答する可能性が高いことを示す、前記方法。

【請求項 8 9】

腫瘍において低レベルの低酸素状態を有する被験体が、ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療に応答する可能性が低い、請求項88に記載の方法。

【請求項 9 0】

癌が固形癌である、請求項88または89に記載の方法。

【請求項 9 1】

癌が、原発癌、転移癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、中咽頭癌、下咽頭癌、食道癌、胃癌、脾癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、小腸癌、尿路癌、腎癌、膀胱癌、尿路上皮癌、女性生殖器癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巣癌、絨毛癌、妊娠性絨毛疾患、男性生殖器癌、前立腺癌、精嚢癌、精巣癌、胚細胞腫、内分泌腺腫瘍、甲状腺癌、副腎癌、下垂体癌、皮膚癌、血管腫、黒色腫、骨および軟部組織から発生する肉腫、カボジ肉腫、脳癌、神経癌、眼癌、髄膜癌、星細胞腫、神経膠腫、膠芽腫、網膜芽腫、神経腫、神経芽腫、神経鞘腫、髄膜腫、造血器悪性腫瘍から発生する固形腫瘍、白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、転移性黒色腫、再発性または持続性の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌、上皮性卵巣癌、原発性腹膜漿液性癌、非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、大腸癌、小細胞肺癌、黒色腫、多形性膠芽腫、非扁平上皮非小細胞肺癌、悪性神経膠腫、原発性腹膜漿液性癌、転移性肝癌、神経内分泌癌、難治性悪性腫瘍、トリプルネガティブ乳癌、HER2増幅乳癌、扁平上皮癌、鼻咽頭癌、口腔癌、胆道癌、肝細胞癌、頭頸部扁平上皮癌(SCCHN)、非髄様甲状腺癌、神経線維腫症1型、CNS癌、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、唾液腺癌、粘膜黒色腫、末端黒子型黒色腫、傍神経節腫；褐色細胞腫、進行性の転移癌、固形腫瘍、扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、子宮内膜癌、頭頸部癌、横紋筋肉腫、多発性骨髄腫、消化管間質腫瘍、マントル細胞リンパ腫、神経膠肉腫、骨肉腫、および難治性悪性腫瘍か

10

20

30

40

50

らなる群より選択される、請求項88～90のいずれか1項に記載の方法。

【請求項92】

被験体サンプルが、腫瘍組織、血液、血清、血漿、尿、便、リンパ液、脳脊髄液、循環腫瘍細胞、気管支洗浄液、腹膜灌流液、滲出液、エフュージョン、および痰からなる群より選択される、請求88～91のいずれか1項に記載の方法。

【請求項93】

低酸素レベルが、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるペプチドの活性レベルまたは発現レベルを検出することにより測定される、請求項88～92のいずれか1項に記載の方法。

【請求項94】

1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルがサンプルにおいてアップレギュレートされる、請求項93に記載の方法。

【請求項95】

低酸素レベルが、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルもしくは発現レベルを検出することにより、または乳酸脱水素酵素(LDH)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、および3；ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)、グルコース輸送体1(GLUT-1)、グルコース輸送体2(GLUT-2)の活性もしくは発現の検出、腫瘍の大きさ、血流、EF5結合、ピモニダゾール結合、PETスキャン、および低酸素レベルのプロブ検出からなる群より選択される検出方法を用いることにより測定される、請求項88～94のいずれか1項に記載の方法。

【請求項96】

LDHのアイソフォームまたはサブユニットが、LDH5、LDH4、LDH3、LDH2、LDH1、LDHAおよびLDHBからなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総LDHを含む）を含む、請求項95に記載の方法。

【請求項97】

HIFのアイソフォームが、HIF-1 $\alpha$ 、HIF-1 $\beta$ 、HIF-2 $\alpha$ 、およびHIF-2 $\beta$ からなる群；またはそれらの任意の組合せ（総HIF-1および総HIF-2を含む）より選択される、請求項95に記載の方法。

【請求項98】

VEGFの血管新生促進アイソフォームが、VEGF-Aの任意のアイソフォーム、またはその任意の組合せ（総VEGF-Aを含む）である、請求項95に記載の方法。

【請求項99】

少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出が、総LDH、LDH5、LDH4；LDH5プラスLDH4；LDH5プラスLDH4プラスLDH3；およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが0.8 ULN以上であることを含む、請求項95または96に記載の方法。

【請求項100】

少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出が、総LDH、LDH5、LDH4；LDH5プラスLDH4；LDH5プラスLDH4プラスLDH3；およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが1.0 ULN以上であることを含む、請求項95または96に記載の方法。

【請求項101】

高レベルの低酸素状態が、低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの比または低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの正規化された活性もしくは発現レベルの比における変化である、請求項88または100に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 1 0 2】

高レベルの低酸素状態が、ULNの1.0以上の比または正規化された比を含み、ここで、比または正規化された比が、LDHA対LDHB、LDH5またはLDH4対LDH1、LDH5またはLDH4対総LDH、LDH5およびLDH4対LDH1、LDH5およびLDH4対総LDH、LDH5、LDH4およびLDH3対LDH1、ならびにLDH5、LDH4およびLDH3対総LDHからなる群より選択される、請求項101に記載の方法。

## 【請求項 1 0 3】

高レベルの低酸素状態を有する被験体が、ベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤を投与される、請求項88～102のいずれか1項に記載の方法。

10

## 【請求項 1 0 4】

被験体が以前に別の化学療法剤により治療されている、請求項88～103のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 1 0 5】

請求項1～36および55～104のいずれか1項に記載の方法を実施するためのキット。

## 【請求項 1 0 6】

請求項37～54のいずれか1項に記載の使用のためのキット。

## 【請求項 1 0 7】

ベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤、ならびにベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤を高レベルの低酸素状態の腫瘍を有する被験体に投与するための説明書を含むキット。

20

## 【請求項 1 0 8】

薬剤がベバシズマブを含む、請求項1～107のいずれか1項。

## 【請求項 1 0 9】

薬剤がガネテスピブを含む、請求項1～107のいずれか1項。

## 【請求項 1 1 0】

薬剤がテムシロリムスを含む、請求項1～107のいずれか1項。

30

## 【請求項 1 1 1】

薬剤がエルロチニブを含む、請求項1～107のいずれか1項。

## 【請求項 1 1 2】

薬剤がPTK787を含む、請求項1～107のいずれか1項。

## 【請求項 1 1 3】

薬剤がBEZ235を含む、請求項1～107のいずれか1項。

## 【請求項 1 1 4】

薬剤がXL765を含む、請求項1～107のいずれか1項。

## 【請求項 1 1 5】

薬剤がパゾパニブを含む、請求項1～107のいずれか1項。

40

## 【請求項 1 1 6】

薬剤がセジラニブを含む、請求項1～107のいずれか1項。

## 【請求項 1 1 7】

薬剤がアキシチニブを含む、請求項1～107のいずれか1項。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、すべて2010年11月18日に出願された米国仮特許出願第61/415122号、第61/415136号、第61/415139号、第61/415147号、第61/415155号、第61/415156号および第61/415

50

158号；ならびにすべて2011年7月22日に出願された米国仮特許出願第61/510660号、第61/510653号、および第61/510648号の優先権を主張する。それぞれの出願は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

#### 【背景技術】

##### 【0002】

腫瘍が成長すると、それらはその酸素の供給量を超過し始める。腫瘍の成長が、新しい血管の形成を超過した時に低酸素が発生し、腫瘍はより酸素の少ない環境下での生存および増殖を可能にするために遺伝的および適応的变化を起こさなければならない。このような低酸素微小環境において、腫瘍は、血管新生、解糖、成長因子シグナリング、不死化、遺伝的不安定性、組織浸潤および転移、アポトーシス、ならびにpH調節などの重大な適応メカニズムを促進するために、酸素感受性経路と呼ばれるある種のシグナル伝達経路に対してより大きい依存を示す（例えば、Harris, Nature Reviews, 2:38-47, 2002を参照されたい）。

10

##### 【0003】

低酸素誘導因子(HIF)経路、血管内皮増殖因子(VEGF)経路、および哺乳類ラパマイシン標的(mTOR)経路を含む多くの酸素感受性経路が低酸素状態により制御されることが示されている。例えば、Melillo, Cancer Metastasis Rev 26: 341-352, 2007を参照されたい。低酸素が腫瘍における上皮成長因子受容体(EGFR)の発現をアップレギュレートし(Franovic et al., PNAS 104:13092-13097, 2007)、それが受容体のキナーゼドメインにおけるチロシン残基のリン酸化およびRas/Maf/MAPKまたはPI3K/Akt/mTOR経路の活性化をもたらすことも示されている。これらの酸素感受性経路の活性化は、血管新生、細胞増殖、成長、転移、および接着に関係する遺伝子の核での活性化をもたらす(Langer and Soria, Clin. Lung Cancer, 11(2) 82-90, 2010)。

20

##### 【0004】

これらの酸素感受性経路を標的とする治療薬は癌などの疾患の治療に対して非常に高い価値がある。しかしながら、現在入手可能な治療薬に応答する患者は必ずしも予測可能ではない。事実、研究により医師は癌治療のための治療法に関してかつてないほど多くの選択肢を与えられたが、単に腫瘍部位に基づくのではなく、腫瘍の性質に基づいて特定の患者に合う治療薬を選択する能力が不足している。したがって、現在入手可能な治療薬に対する患者の応答の正確な予測が必要とされている。

30

#### 【発明の概要】

##### 【0005】

本発明は、驚くべきことに、被験体における高レベルの低酸素状態を使用して、ベバシズマブ(bevacizumab)、ガネテスピブ(ganetespib)、テムシロリムス(temsirolimus)、エルロチニブ(erlotinib)、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ(pazopanib)、セジラニブ(cediranib)、およびアキシチニブ(axitinib)からなる群より選択される薬剤による治療に対して患者が応答するかどうかを予測することができることを証明する。具体的には、本発明は、被験体中の癌細胞における高レベルの低酸素状態に基づいて、薬剤による治療に適した被験体を事前選択する方法を提供する。一実施形態において、本発明は細胞、例えば癌細胞における高レベルの乳酸脱水素酵素(LDH)に基づいて、選択された薬剤による治療に適した被験体を事前選択する方法を提供する。また、本発明は、有効量の選択された薬剤を被験体に投与することにより被験体における癌を治療する方法であって、該被験体が高レベルの低酸素状態に基づいて選択された被験体である、前記方法を提供する。本発明はさらに、本発明の方法を実施するためのキットを提供する。

40

##### 【0006】

本発明は癌を有する被験体を治療する方法において使用するための組成物を提供し、該組成物は、ベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブを含む薬剤を含み、癌は高レベルの低酸素状態の腫瘍を含む。

##### 【0007】

50

ある実施形態において、癌は固形腫瘍である。ある実施形態において、癌は血液腫瘍であり、すなわち、固形腫瘍ではない。癌のタイプとしては、原発癌、転移癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、肺癌、中咽頭癌、下咽頭癌、食道癌、胃癌、脾癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、小腸癌、尿路癌、腎癌、膀胱癌、尿路上皮癌、女性生殖器癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巣癌、絨毛癌、妊娠性絨毛疾患、男性生殖器癌、前立腺癌、精嚢癌、精巣癌、胚細胞腫、内分泌腺腫瘍、甲状腺癌、副腎癌、下垂体癌、皮膚癌、血管腫、黒色腫、骨および軟部組織から発生する肉腫、カボジ肉腫、脳癌、神経癌、眼癌、髄膜癌、星細胞腫、神経膠腫、膠芽腫、網膜芽腫、神経腫、神経芽腫、神経鞘腫、髄膜腫、造血器悪性腫瘍から発生する固形腫瘍、白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫、転移性黒色腫、再発性または持続性の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌、上皮性卵巣癌、原発性腹膜漿液性癌、非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、大腸癌、小細胞肺癌、黒色腫、多形性膠芽腫、非扁平上皮非小細胞肺癌、悪性神経膠腫、原発性腹膜漿液性癌、転移性肝癌、神経内分泌癌、難治性悪性腫瘍、トリプルネガティブ乳癌、HER2増幅乳癌、扁平上皮癌、鼻咽頭癌(nasopharyngeal cancer)、口腔癌、胆道癌、肝細胞癌、頭頸部扁平上皮癌(SCCHN)、非髄様甲状腺癌、神経線維腫症1型、CNS癌、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、唾液腺癌、粘膜黒色腫、末端黒子型黒色腫、傍神経節腫；褐色細胞腫、進行性の転移癌、固形腫瘍、扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、子宮内膜癌、頭頸部癌、横紋筋肉腫、多発性骨髄腫、消化管間質腫瘍、マントル細胞リンパ腫、神経膠肉腫、骨肉腫、および難治性悪性腫瘍などの1種以上の癌のタイプが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

#### 【0008】

ある実施形態において、腫瘍における低酸素レベルは被験体サンプルにおいて測定される。被験体サンプルとしては、腫瘍組織、血液、尿、便、リンパ液、脳脊髄液、循環腫瘍細胞、気管支洗浄液、腹膜灌流液、滲出液、エフュージョンおよび痰のうちの1種以上が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態において、腫瘍組織は、被験体内に存在する腫瘍組織または被験体から取り出された腫瘍組織である。

#### 【0009】

ある実施形態において、低酸素レベルは、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルを検出することにより測定される。ある実施形態において、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルはサンプルにおいてアップレギュレートされる。低酸素レベルは、当業者に公知の任意の方法により測定することができる。該方法としては、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルもしくは発現レベルを検出すること、または乳酸脱水素酵素(LDH)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、および3；ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)、グルコース輸送体1(GLUT-1)、グルコース輸送体2(GLUT-2)の活性もしくは発現の検出、腫瘍の大きさ、血流、EF5結合、ピモニダゾール(pimonidazole)結合、PETスキャン、および低酸素レベルのプロブ検出からなる群より選択される検出方法を用いることが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0010】

ある実施形態において、LDHのアイソフォームまたはサブユニットは、LDH5、LDH4、LDH3、LDH2、LDH1、LDHAおよびLDHBからなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ(総LDHを含む)を含む。ある実施形態において、HIFのアイソフォームは、HIF-1、HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2、およびHIF-2 $\alpha$ からなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ(総HIF-1および/または総HIF-2を含む)を含む。ある実施形態において、VEGFの血管新生促進アイソフォームは、任意のVEGF-Aアイソフォーム、またはVEGF-Aアイソフォームの任意の組合せ(総VEGF-Aを含む)である。

#### 【0011】

ある実施形態において、少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レ

ベルの活性または発現の検出は、総LDH、LDH5、LDH4、LDH5プラスLDH4、LDH5プラスLDH4プラスLDH3、およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが0.8 ULN以上であることを含む。ある実施形態において、少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出は、総LDH、LDH5、LDH4、LDH5プラスLDH4、LDH5プラスLDH4プラスLDH3、およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが1.0 ULN以上であることを含む。

【0012】

ある実施形態において、高レベルの低酸素状態の検出は、低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの、活性もしくは発現レベルの比における変化または正規化された活性もしくは発現レベルの比における変化の検出を含む。ある実施形態において、高レベルの低酸素状態は、ULNの1.0以上の比または正規化された比を含み、ここで、比または正規化された比は、LDHA対LDHB、LDH5またはLDH4対LDH1、LDH5またはLDH4対総LDH、LDH5およびLDH4対LDH1、LDH5およびLDH4対総LDH、LDH5、LDH4およびLDH3対LDH1、ならびにLDH5、LDH4およびLDH3対総LDHからなる群より選択される。

【0013】

ある実施形態において、被験体は以前に別の化学療法剤により治療されている。ある実施形態において、方法はさらに被験体が高レベルの低酸素状態を有することを確認することを含む。

【0014】

本発明は、ベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブを含む薬剤による治療に適した被験体を識別するための方法および腫瘍における低酸素レベルの使用を提供する。該方法および使用は、被験体からの腫瘍における低酸素レベルを測定することを含み、ここで、サンプルにおける高レベルの低酸素状態が、被験体がベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブなどの薬剤による治療に応答する可能性が高いことを示す。

【0015】

ある実施形態において、腫瘍において低レベルの低酸素状態を有する被験体は、ベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療に応答する可能性が低い。

【0016】

ある実施形態において、癌は固形腫瘍である。ある実施形態において、癌は血液腫瘍であり、すなわち、固形腫瘍ではない。癌のタイプとしては、本明細書に記載される癌のタイプの1種以上が挙げられるが、それらに限定されない。

【0017】

ある実施形態において、腫瘍における低酸素レベルは被験体サンプルにおいて測定される。被験体サンプルとしては、腫瘍組織、血液、尿、便、リンパ液、脳脊髄液、循環腫瘍細胞、気管支洗浄液、腹膜灌流液、滲出液、エフュージョンおよび痰のうちの1種以上を挙げることができるが、これらに限定されない。ある実施形態において、腫瘍組織は、被験体内に存在する腫瘍組織または被験体から取り出された腫瘍組織である。

【0018】

ある実施形態において、低酸素レベルは、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルを検出することにより測定される。ある実施形態において、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルはサンプルにおいてアップレギュレートされる。低酸素レベルは、当業者に公知の任意の方法により測定することができる。該方法としては、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルもしくは発現レベルを検

10

20

30

40

50

出すること、または乳酸脱水素酵素(LDH)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、および3；ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)、グルコース輸送体1(GLUT-1)、グルコース輸送体2(GLUT-2)の活性もしくは発現の検出、腫瘍の大きさ、血流、EF5結合、ピモニダゾール結合、PETスキャン、および低酸素レベルのプロープ検出からなる群より選択される検出方法を用いることが挙げられるが、これらに限定されない。

【0019】

ある実施形態において、LDHのアイソフォームまたはサブユニットは、LDH5、LDH4、LDH3、LDH2、LDH1、LDHAおよびLDHBからなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総LDHを含む）を含む。ある実施形態において、HIFのアイソフォームは、HIF-1、HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2、およびHIF-2 $\alpha$ からなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総HIF-1および/または総HIF-2を含む）を含む。ある実施形態において、VEGFの血管新生促進アイソフォームは、任意のVEGF-Aアイソフォーム、またはVEGF-Aアイソフォームの任意の組合せ（総VEGF-Aを含む）である。

【0020】

ある実施形態において、少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出は、総LDH、LDH5、LDH4、LDH5プラスLDH4、LDH5プラスLDH4プラスLDH3、およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが0.8 ULN以上であることを含む。ある実施形態において、少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出は、総LDH、LDH5、LDH4、LDH5プラスLDH4、LDH5プラスLDH4プラスLDH3、およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが1.0 ULN以上であることを含む。

【0021】

ある実施形態において、高レベルの低酸素状態の検出は、低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの、活性もしくは発現レベルの比における変化または正規化された活性もしくは発現レベルの比における変化の検出を含む。ある実施形態において、高レベルの低酸素状態は、ULNの1.0以上の比または正規化された比を含み、ここで、比または正規化された比は、LDHA対LDHB、LDH5またはLDH4対LDH1、LDH5またはLDH4対総LDH、LDH5およびLDH4対LDH1、LDH5およびLDH4対総LDH、LDH5、LDH4およびLDH3対LDH1、ならびにLDH5、LDH4およびLDH3対総LDHからなる群より選択される。

【0022】

ある実施形態において、被験体は以前に別の化学療法剤により治療されている。

【0023】

本発明は、ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤を含む癌治療のための治療レジメンを選択するための、試験、試験方法、および試験の製造のための低酸素レベルの使用を提供する。これは、被験体サンプルにおける低酸素レベルを測定するための少なくとも1種の試薬を含み、ここで、低酸素レベルは、ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤を含む治療レジメンを選択するために使用される。このような試験に使用される試薬としては、酸素感受性ペプチドのリン酸化状態もしくは他の改変された状態に特異的な抗体を含む、1種以上の酸素感受性ペプチドの発現レベルの検出のための抗体、1種以上の酸素感受性ペプチドの基質、1種以上の酸素感受性ペプチドの発現レベルの検出のための核酸、および既知の量もしくは濃度の酸素感受性ペプチドおよび/または核酸を含有する対照サンプルなどの、被験体における低酸素レベルの検出または低酸素レベルの測定に専用の少なくとも1種

の薬剤を挙げることができるが、これらに限定されない。

【0024】

ある実施形態において、腫瘍において高レベルの低酸素状態を有する被験体は、ベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療に应答する可能性が高い。ある実施形態において、腫瘍において低レベルの低酸素状態を有する被験体は、ベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療に应答する可能性が低い。

【0025】

ある実施形態において、癌は固形腫瘍である。ある実施形態において、癌は血液腫瘍であり、すなわち、固形腫瘍ではない。癌のタイプとしては、本明細書に記載される癌のタイプの1種以上が挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

ある実施形態において、腫瘍における低酸素レベルは被験体サンプルにおいて測定される。被験体サンプルとしては、腫瘍組織、血液、尿、便、リンパ液、脳脊髄液、循環腫瘍細胞、気管支洗浄液、腹膜灌流液、滲出液、エフュージョンおよび痰のうちの1種以上を挙げることができるが、これらに限定されない。ある実施形態において、腫瘍組織は、被験体内に存在する腫瘍組織または被験体から取り出された腫瘍組織である。

【0027】

ある実施形態において、低酸素レベルは、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルを検出することにより測定される。ある実施形態において、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルはサンプルにおいてアップレギュレートされる。低酸素レベルは、当業者に公知の任意の方法により測定することができる。該方法としては、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルもしくは発現レベルを検出すること、または乳酸脱水素酵素(LDH)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、および3；ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)、グルコース輸送体1(GLUT-1)、グルコース輸送体2(GLUT-2)の活性もしくは発現の検出、腫瘍の大きさ、血流、EF5結合、ピモニダゾール結合、PETスキャン、および低酸素レベルのプロブ検出からなる群より選択される検出方法を用いることが挙げられるが、これらに限定されない。

【0028】

ある実施形態において、LDHのアイソフォームまたはサブユニットは、LDH5、LDH4、LDH3、LDH2、LDH1、LDHAおよびLDHBからなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総LDHを含む）を含む。ある実施形態において、HIFのアイソフォームは、HIF-1、HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2、およびHIF-2 $\alpha$ からなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総HIF-1および/または総HIF-2を含む）を含む。ある実施形態において、VEGFの血管新生促進アイソフォームは、任意のVEGF-Aアイソフォーム、またはVEGF-Aアイソフォームの任意の組合せ（総VEGF-Aを含む）である。

【0029】

ある実施形態において、少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出は、総LDH、LDH5、LDH4、LDH5プラスLDH4、LDH5プラスLDH4プラスLDH3、およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが0.8 ULN以上であることを含む。ある実施形態において、少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出は、総LDH、LDH5、LDH4、LDH5プラスLDH4、LDH5プラスLDH4プラスLDH3、およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを

10

20

30

40

50

検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが1.0 ULN以上であることを含む。

【0030】

ある実施形態において、高レベルの低酸素状態の検出は、低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの、活性もしくは発現レベルの比における変化または正規化された活性もしくは発現レベルの比における変化の検出を含む。ある実施形態において、高レベルの低酸素状態は、ULNの1.0以上の比または正規化された比を含み、ここで、比または正規化された比は、LDHA対LDHB、LDH5またはLDH4対LDH1、LDH5またはLDH4対総LDH、LDH5およびLDH4対LDH1、LDH5およびLDH4対総LDH、LDH5、LDH4およびLDH3対LDH1、ならびにLDH5、LDH4およびLDH3対総LDHからなる群より選択される。

10

【0031】

ある実施形態において、被験体は以前に別の化学療法剤により治療されている。

【0032】

本発明は、被験体が高レベルの低酸素状態の腫瘍を有する場合の、癌を有する被験体を治療するための医薬を調製するための方法およびペバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブなどの薬剤の使用を提供する。

【0033】

ある実施形態において、腫瘍において低レベルの低酸素状態を有する被験体は、ペバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療に回答する可能性が低い。

20

【0034】

ある実施形態において、癌は固形腫瘍である。ある実施形態において、癌は血液腫瘍であり、すなわち、固形腫瘍ではない。癌のタイプとしては、本明細書に記載される癌のタイプの1種以上が挙げられるが、それらに限定されない。

【0035】

ある実施形態において、腫瘍における低酸素レベルは被験体サンプルにおいて測定される。被験体サンプルとしては、腫瘍組織、血液、尿、便、リンパ液、脳脊髄液、循環腫瘍細胞、気管支洗浄液、腹膜灌流液、滲出液、エフュージョンおよび痰のうちの1種以上を挙げることができるが、これらに限定されない。ある実施形態において、腫瘍組織は、被験体内に存在する腫瘍組織または被験体から取り出された腫瘍組織である。

30

【0036】

ある実施形態において、低酸素レベルは、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルを検出することにより測定される。ある実施形態において、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルはサンプルにおいてアップレギュレートされる。低酸素レベルは、当業者に公知の任意の方法により測定することができる。該方法としては、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルもしくは発現レベルを検出すること、または乳酸脱水素酵素(LDH)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、および3；ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)、グルコース輸送体1(GLUT-1)、グルコース輸送体2(GLUT-2)の活性もしくは発現の検出、腫瘍の大きさ、血流、EF5結合、ピモニダゾール結合、PETスキャン、および低酸素レベルのプロープ検出からなる群より選択される検出方法を用いることが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0037】

ある実施形態において、LDHのアイソフォームまたはサブユニットは、LDH5、LDH4、LDH3、LDH2、LDH1、LDHAおよびLDHBからなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意

50

の組合せ（総LDHを含む）を含む。ある実施形態において、HIFのアイソフォームは、HIF-1、HIF-1、HIF-2、およびHIF-2 からなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総HIF-1および/または総HIF-2を含む）を含む。ある実施形態において、VEGFの血管新生促進アイソフォームは、任意のVEGF-Aアイソフォーム、またはVEGF-Aアイソフォームの任意の組合せ（総VEGF-Aを含む）である。

【0038】

ある実施形態において、少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出は、総LDH、LDH5、LDH4、LDH5プラスLDH4、LDH5プラスLDH4プラスLDH3、およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが0.8 ULN以上であることを含む。ある実施形態において、少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出は、総LDH、LDH5、LDH4、LDH5プラスLDH4、LDH5プラスLDH4プラスLDH3、およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが1.0 ULN以上であることを含む。

10

【0039】

ある実施形態において、高レベルの低酸素状態の検出は、低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの、活性もしくは発現レベルの比における変化または正規化された活性もしくは発現レベルの比における変化の検出を含む。ある実施形態において、高レベルの低酸素状態は、ULNの1.0以上の比または正規化された比を含み、ここで、比または正規化された比は、LDHA対LDHB、LDH5またはLDH4対LDH1、LDH5またはLDH4対総LDH、LDH5およびLDH4対LDH1、LDH5およびLDH4対総LDH、LDH5、LDH4およびLDH3対LDH1、ならびにLDH5、LDH4およびLDH3対総LDHからなる群より選択される。

20

【0040】

ある実施形態において、被験体は以前に別の化学療法剤により治療されている。

【0041】

本発明は、医療費を減少させるためのビジネス方法であって、被験体から得た腫瘍からの生体サンプルにおける低酸素レベルを測定すること；情報をコンピュータプロセッサに蓄えること；低酸素レベルに基づいて被験体がベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療から利益を得る可能性が高いかどうかを決定すること；ならびに被験体が治療から利益を得る可能性が高い場合にのみ被験体を治療することにより医療費を減少させることによる、前記方法を提供する。

30

【0042】

ある実施形態において、腫瘍において低レベルの低酸素状態を有する被験体は、ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療に応答する可能性が低い。

【0043】

ある実施形態において、癌は固形腫瘍である。ある実施形態において、癌は血液腫瘍であり、すなわち、固形腫瘍ではない。癌のタイプとしては、本明細書に記載される癌のタイプの1種以上が挙げられるが、それらに限定されない。

40

【0044】

ある実施形態において、腫瘍における低酸素レベルは被験体サンプルにおいて測定される。被験体サンプルとしては、腫瘍組織、血液、尿、便、リンパ液、脳脊髄液、循環腫瘍細胞、気管支洗浄液、腹膜灌流液、滲出液、エフュージョンおよび痰のうちの1種以上を挙げることができるが、これらに限定されない。ある実施形態において、腫瘍組織は、被験体内に存在する腫瘍組織または被験体から取り出された腫瘍組織である。

【0045】

ある実施形態において、低酸素レベルは、1種以上の低酸素状態によりモジュレートさ

50

れるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルを検出することにより測定される。ある実施形態において、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルはサンプルにおいてアップレギュレートされる。低酸素レベルは、当業者に公知の任意の方法により測定することができる。該方法としては、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルもしくは発現レベルを検出すること、または乳酸脱水素酵素(LDH)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、および3；ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)、グルコース輸送体1(GLUT-1)、グルコース輸送体2(GLUT-2)の活性もしくは発現の検出、腫瘍の大きさ、血流、EF5結合、ピモニダゾール結合、PETスキャン、および低酸素レベルのプローブ検出からなる群より選択される検出方法を用いることが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

#### 【0046】

ある実施形態において、LDHのアイソフォームまたはサブユニットは、LDH5、LDH4、LDH3、LDH2、LDH1、LDHAおよびLDHBからなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総LDHを含む）を含む。ある実施形態において、HIFのアイソフォームは、HIF-1、HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2、およびHIF-2 $\alpha$ からなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総HIF-1および/または総HIF-2を含む）を含む。ある実施形態において、VEGFの血管新生促進アイソフォームは、任意のVEGF-Aアイソフォーム、またはVEGF-Aアイソフォームの任意の組合せ（総VEGF-Aを含む）である。

#### 【0047】

ある実施形態において、少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出は、総LDH、LDH5、LDH4、LDH5プラスLDH4、LDH5プラスLDH4プラスLDH3、およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが0.8 ULN以上であることを含む。ある実施形態において、少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出は、総LDH、LDH5、LDH4、LDH5プラスLDH4、LDH5プラスLDH4プラスLDH3、およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが1.0 ULN以上であることを含む。

#### 【0048】

ある実施形態において、高レベルの低酸素状態の検出は、低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの、活性もしくは発現レベルの比における変化または正規化された活性もしくは発現レベルの比における変化の検出を含む。ある実施形態において、高レベルの低酸素状態は、ULNの1.0以上の比または正規化された比を含み、ここで、比または正規化された比は、LDHA対LDHB、LDH5またはLDH4対LDH1、LDH5またはLDH4対総LDH、LDH5およびLDH4対LDH1、LDH5およびLDH4対総LDH、LDH5、LDH4およびLDH3対LDH1、ならびにLDH5、LDH4およびLDH3対総LDHからなる群より選択される。

#### 【0049】

ある実施形態において、被験体は以前に別の化学療法剤により治療されている。

#### 【0050】

本発明は、被験体から被験体サンプルを提供し、被験体からの腫瘍における低酸素レベルをin vitroで測定することにより、ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療に適した被験体を識別する方法を提供し、該方法において、サンプルにおける高レベルの低酸素状態が、その被験体がベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療にตอบสนองする可能性が高いことを示す。

## 【0051】

ある実施形態において、腫瘍において低レベルの低酸素状態を有する被験体は、ペバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される薬剤による治療に回答する可能性が低い。

## 【0052】

ある実施形態において、癌は固形腫瘍である。ある実施形態において、癌は血液腫瘍であり、すなわち、固形腫瘍ではない。癌のタイプとしては、本明細書に記載される癌のタイプの1種以上が挙げられるが、それらに限定されない。

## 【0053】

ある実施形態において、腫瘍における低酸素レベルは被験体サンプルにおいて測定される。被験体サンプルとしては、腫瘍組織、血液、尿、便、リンパ液、脳脊髄液、循環腫瘍細胞、気管支洗浄液、腹膜灌流液、滲出液、エフュージョンおよび痰のうちの1種以上を挙げることができるが、これらに限定されない。ある実施形態において、腫瘍組織は、被験体内に存在する腫瘍組織または被験体から取り出された腫瘍組織である。

## 【0054】

ある実施形態において、低酸素レベルは、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルを検出することにより測定される。ある実施形態において、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルまたは発現レベルはサンプルにおいてアップレギュレートされる。低酸素レベルは、当業者に公知の任意の方法により測定することができる。該方法としては、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの活性レベルもしくは発現レベルを検出すること、または乳酸脱水素酵素(LDH)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、および3；ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)、グルコース輸送体1(GLUT-1)、グルコース輸送体2(GLUT-2)の活性もしくは発現の検出、腫瘍の大きさ、血流、EF5結合、ピモニダゾール結合、PETスキャン、および低酸素レベルのプロブ検出からなる群より選択される検出方法を用いることが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0055】

ある実施形態において、LDHのアイソフォームまたはサブユニットは、LDH5、LDH4、LDH3、LDH2、LDH1、LDHAおよびLDHBからなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総LDHを含む）を含む。ある実施形態において、HIFのアイソフォームは、HIF-1、HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2、およびHIF-2 $\alpha$ からなる群より選択される1種以上；またはそれらの任意の組合せ（総HIF-1および/または総HIF-2を含む）を含む。ある実施形態において、VEGFの血管新生促進アイソフォームは、任意のVEGF-Aアイソフォーム、またはVEGF-Aアイソフォームの任意の組合せ（総VEGF-Aを含む）である。

## 【0056】

ある実施形態において、少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出は、総LDH、LDH5、LDH4、LDH5プラスLDH4、LDH5プラスLDH4プラスLDH3、およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが0.8 ULN以上であることを含む。ある実施形態において、少なくとも1種のLDHアイソフォームまたはサブユニットの高レベルの活性または発現の検出は、総LDH、LDH5、LDH4、LDH5プラスLDH4、LDH5プラスLDH4プラスLDH3、およびLDHAからなる群より選択されるLDHのLDH活性または発現レベルを検出すること、およびその結果、該活性レベルまたは発現レベルが1.0 ULN以上であることを含む。

## 【0057】

ある実施形態において、高レベルの低酸素の検出は、低酸素状態によりモジュレートさ

10

20

30

40

50

れるポリペプチドの、活性もしくは発現レベルの比における変化または正規化された活性もしくは発現レベルの比における変化の検出を含む。ある実施形態において、高レベルの低酸素状態は、ULNの1.0以上の比または正規化された比を含み、ここで、比または正規化された比は、LDHA対LDHB、LDH5またはLDH4対LDH1、LDH5またはLDH4対総LDH、LDH5およびLDH4対LDH1、LDH5およびLDH4対総LDH、LDH5、LDH4およびLDH3対LDH1、ならびにLDH5、LDH4およびLDH3対総LDHからなる群より選択される。

【0058】

ある実施形態において、被験体は以前に別の化学療法剤により治療されている。

【0059】

本発明はさらに、診断、治療の方法もしくは使用、または本明細書に記載される他の任意の方法もしくは使用を実施するためのキットを提供する。 10

【0060】

ある実施形態において、キットは、ベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブのうちの少なくとも1種、および高レベルの低酸素状態の腫瘍を有する被験体にベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブを投与するための説明書を含む。

【0061】

ある実施形態において、キットは、低酸素レベルを検出するための少なくとも1種の試薬、および高レベルの低酸素状態を有すると確認された癌を有する被験体にベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブのうちの少なくとも1種を投与するための説明書を含む。キットの構成要素のすべてが単一の包装に入っている必要はないと理解される。 20

【0062】

本発明のある実施形態において、薬剤はベバシズマブを含む。

【0063】

本発明のある実施形態において、薬剤はガネテスピブを含む。

【0064】

本発明のある実施形態において、薬剤はテムシロリムスを含む。 30

【0065】

本発明のある実施形態において、薬剤はエルロチニブを含む。

【0066】

本発明のある実施形態において、薬剤はPTK787を含む。

【0067】

本発明のある実施形態において、薬剤はBEZ235を含む。

【0068】

本発明のある実施形態において、薬剤はXL765を含む。

【0069】

本発明のある実施形態において、薬剤はパゾパニブを含む。 40

【0070】

本発明のある実施形態において、薬剤はセジラニブを含む。

【0071】

本発明のある実施形態において、薬剤はアキシチニブを含む。

【0072】

本発明の他の実施形態は以下に記載する。

【図面の簡単な説明】

【0073】

【図1A B】図1AおよびBは、(A) HCT116腫瘍または(B) 786-O腫瘍を有するヌードマウス 50

から得た血清サンプルにおける総LDH活性のパーセントとしてのLDH5活性を腫瘍体積に対して示す図である。

【図1C D】図1CおよびDは、(C) HCT116腫瘍または(D) 786-O腫瘍を有するヌードマウスから得た血清サンプルにおける総LDH活性のパーセントとしてのLDH5のタンパク質レベルを腫瘍体積に対して示す図である。

【図2A】図2Aは、ヌードマウス中のHCT116ヒト結腸癌異種移植モデルにおいて1x/週i.p.で投与されたベパシズマブ単剤活性を試験する研究により得られた結果を示す図である。右に38日目の%T/C(処理/対照)値を示す。

【図2B】図2Bは、ヌードマウス中の786-Oヒト腎癌異種移植モデルにおいて1x/週i.p.で投与されたベパシズマブ単剤活性を試験する研究により得られた結果を示す図である。右に34日目の%T/C値を示す。

【図3A】図3Aは、ヌードマウス中のHCT116ヒト結腸癌異種移植モデルにおいて5x/週p.o.で投与されたパタラニブ単剤活性を試験する研究により得られた結果を示す図である。右に38日目の%T/C(処理/対照)値を示す。

【図3B】図3Bは、ヌードマウス中の786-Oヒト腎癌異種移植モデルにおいて5x/週p.o.で投与されたパタラニブ単剤活性を試験する研究により得られた結果を示す図である。右に34日目の%T/C値を示す。

【図4A】図4Aは、ヌードマウス中のHCT116ヒト結腸癌異種移植モデルにおいて5x/週p.o.で投与されたXL765単剤活性を試験する研究により得られた結果を示す図である。右に39日目の%T/C値を示す。

【図4B】図4Bは、ヌードマウス中の786-Oヒト腎癌異種移植モデルにおいて5x/週p.o.で投与されたXL765単剤活性を試験する研究により得られた結果を示す図である。右に35日目の%T/C値を示す。

【図5A】図5Aは、ヌードマウス中のHCT116ヒト結腸癌異種移植モデルにおいて1x/週p.o.で投与されたエルロチニブ単剤活性を試験する研究により得られた結果を示す図である。右に39日目の%T/C値を示す。

【図5B】図5Bは、ヌードマウス中の786-Oヒト結腸癌異種移植モデルにおいて1x/週p.o.で投与されたエルロチニブ単剤活性を試験する研究により得られた結果を示す図である。右に39日目の%T/C値を示す。

【0074】

#### 発明の詳細な説明

研究により医師は癌治療の治療法に関してかつてないほど多くの選択肢を与えられた。しかしながら、新規の薬剤が入手可能であるにもかかわらず、単に腫瘍のタイプまたは腫瘍部位に基づくのではなく、腫瘍の性質に基づいて特定の患者に合う治療薬を選択する能力が不足している。本発明は、腫瘍における低酸素レベルの1種以上の指標の存在について腫瘍組織内のマーカーを直接見ることまたは被験体からの末梢サンプル(例えば、血液、血清、血漿、リンパ液、尿、脳脊髄液、糞便、循環腫瘍細胞、気管支洗浄液、腹膜灌流液、滲出液、エフュージョンおよび痰などの体液)におけるマーカーを見ることのいずれかにより、腫瘍における低酸素レベルを測定することにより、選択された薬剤による治療に対して良好に応答する可能性が高い被験体を識別する方法を提供する。

【0075】

本発明をより容易に理解するために、まずいくつかの用語を定義する。それに加えて、パラメーターの値または値の範囲を記載する場合、記載された値の中間の値および範囲もまた本発明の一部であることが意図されていることに留意すべきである。

【0076】

#### 1. 定義

本明細書において名詞を記載する場合、これは、それに反して他に明確に指示されない限り、1または1よりも多い(すなわち、少なくとも1)の該名詞の対象を指す。例として、「要素」は1つの要素または1つよりも多い要素を意味する。

【0077】

10

20

30

40

50

本明細書において、用語「を含む」は、「を含むがそれに限定されない」を意味するために使用され、この表現と互換的に使用される。

【0078】

本明細書において、用語「または」は、文脈が他に明白に指示する場合を除き、「および/または」を意味するために使用され、この用語と互換的に使用される。

【0079】

本明細書において、用語「などの」は、「などであるが、それらに限定されない」を意味するために使用され、この表現と互換的に使用される。

【0080】

本明細書において使用される場合、特に記述される場合または文脈から明白である場合を除き、用語「約」は、当該技術分野における一般公差の範囲内、例えば、平均の2標準偏差の範囲内であると理解される。約は、記述された値の10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、または0.01%の範囲内であると理解することができる。文脈から他に明白である場合を除き、本明細書において提供されるすべての数値は用語「約」により修飾することができる。

【0081】

本明細書における可変基の定義における化学基の一覧の列举は、任意の単一の基または一覧に挙げられた基の組合せとしてのその可変基の定義を含む。本明細書における可変基の実施形態または態様の列举は、任意の単一の実施形態としての、または任意の他の実施形態もしくはその一部と組合せての、その実施形態を含む。

【0082】

本明細書に提供される任意の組成物または方法は、本明細書に提供される1以上の任意の他の組成物および方法と組み合わせることができる。

【0083】

本明細書において使用される場合、用語「被験体」は、ヒトおよび非ヒト動物（獣医学的被験体を含む）を指す。用語「非ヒト動物」は、すべての脊椎動物、例えば、非ヒト霊長類、マウス、ウサギ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類、および爬虫類などの哺乳動物および非哺乳動物を含む。好ましい実施形態において、被験体はヒトであり、患者と呼ばれ得る。

【0084】

本明細書において使用される場合、用語「治療する」または「治療」は、好ましくは、検出可能なものおよび検出不可能なものを含めて、疾患または状態の1以上の徴候または症状の軽減または改善、疾患の範囲の縮小、病状の安定（すなわち、悪化しないこと）、病態の改善または緩和、進行速度または無増悪期間の減少、および寛解（部分的または全体的）を含むがこれらに限定されない、有益なまたは望まれる臨床的結果を得るための行為を指す。「治療」は、治療をおこなわない場合に予想される生存期間と比較して生存期間を延長することをも意味し得る。治療は治癒的である必要はない。

【0085】

「治療上有効量」は、被験体における疾患を治療するのに十分な量である。治療上有効量は1回またはそれ以上の投与で投与することができる。

【0086】

本明細書において使用される場合、「診断」等の用語は、疾患、障害または状態の徴候または症状などの少なくとも1種の指標の存在に基づいて、疾患、障害、または状態を有する被験体を識別するための、観察、試験、または環境に基づく被験体の状態の臨床的または他の評価を指す。典型的には、本発明の方法を使用する診断は、本明細書に記載される方法と併せて、疾患、障害または状態の複数の指標に関して被験体を観察することを含む。診断方法は、疾患が存在するかしないかの指標を提供する。典型的には単一の診断試験では試験される被験体の病態に関する決定的な結論は得られない。

【0087】

用語「投与する」または「投与」は、被験体の全身または被験体の特定の領域（内部ま

10

20

30

40

50

たは表面上)に医薬組成物または薬剤を送達する任意の方法を含む。本発明のある実施形態において、薬剤は、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、鼻腔内、経口、経皮、または粘膜投与される。好ましい実施形態において、薬剤は静脈内投与される。薬剤の投与は、協力して働く多くの人々により実施され得る。薬剤の投与には、例えば、被験体に投与されるべき薬剤を処方することおよび/または直接または他者を介して、特定の薬剤を、自己送達(例えば、経口送達、皮下送達、中心ラインからの静脈内送達等による);または訓練された専門家による送達(例えば静脈内送達、筋肉内送達、腫瘍内送達等)のいずれかにより服薬するための指示を提供することが含まれる。

【0088】

本明細書において使用される場合、用語「生存」は、疾患または状態、例えば癌に対して治療された被験体の生命の継続を指す。

10

【0089】

本明細書において使用される場合、用語「再発」は、腫瘍に対する一次治療をおこなった被験体における腫瘍または癌細胞の再成長を指す。腫瘍は最初の部位または体の別の部分において再発し得る。一実施形態において、再発する腫瘍は被験体が治療された最初の腫瘍と同じタイプのものである。例えば、被験体が卵巢癌腫瘍を有し、治療を受け、後に別の卵巢癌腫瘍を発症した場合、腫瘍が再発したと言う。さらに、癌は、それが最初に生じたものとは別の器官または組織に再発または転移し得る。

【0090】

本明細書において使用される場合、用語「識別する」または「選択する」は、別のものに優先してそれを選ぶことを指す。言い換えると、被験体を識別することまたは被験体を選択することは、ある群から特定の被験体を選び出し、該被験体の同一性を名前または他の識別できる特徴により確認する能動的段階をおこなうことである。本発明に関して、特定のレベルの低酸素または特定のレベルのLDHを有するものとして被験体を識別することまたは被験体を選択することは、試験をおこなって特定のレベルの低酸素状態を有する被験体を示す結果を観察すること;被験体の試験結果を精査して特定のレベルの低酸素状態を有する被験体を識別すること;被験体が特定のレベルの低酸素状態を有することを述べた被験体に関する文書を精査し、例えば身分証明書、病院プレスレット、被験体の同一性を確認するために被験体に氏名および/または他の個人情報を探ねて被験体の同一性を確認することにより、被験体が文書において論じられている者であることを確認することを含むがこれらに限定されない、多くの行為のいずれかを含み得る。

20

30

【0091】

本明細書において使用される場合、用語「利益」は、有利であるか良好であるもの、または利点を指す。同様に、本明細書において使用される場合、用語「有益な」は、改善するか利益になるものを指す。例えば、被験体は、彼らが疾患または状態の少なくとも1つの徴候または症状の減少を示す場合(例えば、腫瘍の縮小、腫瘍量の減少、転移の阻害または減少、生活の質(「QOL」)の改善を示す場合、無増悪期間(「TTP」)の延長がある場合、全生存期間(「OS」)の増加がある場合等)、または疾患の進行の緩慢化または停止がある場合(例えば、腫瘍の成長もしくは転移の停止、または腫瘍の成長もしくは転移の速度の緩慢化)に、治療から利益を得るであろう。また、利益は、生活の質の改善、または生存期間もしくは無増悪生存期間の増加を含み得る。

40

【0092】

用語「癌」または「腫瘍」は当業者に周知であり、例えば被験体における、無制限増殖、不死、転移能、急速な成長および増殖速度、細胞死/アポトーシスの減少、およびある特有の形態学的特徴などの発癌性細胞に典型的な特徴を有する細胞の存在を指す。癌細胞はしばしば固形腫瘍の形態である。しかしながら、癌は非固形腫瘍、例えば血液腫瘍、例えば癌細胞が骨髄に由来する白血病をも含む。本明細書において使用される場合、用語「癌」は、前悪性ならびに悪性癌を含む。癌としては、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病(単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、

50

気管支原性癌、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、異常増殖的变化（異形成および化生）、胎生期癌、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮性癌、赤白血病、食道癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、本態性血小板血症、ユーイング腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巢胚細胞腫瘍、神経膠腫、H鎖病、血管芽腫、肝癌、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫(lymphagioendotheliosarcoma)、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳、結腸、肺、卵巣、脾臓、前立腺、皮膚、および子宮の悪性腫瘍および増殖過剰障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性腫瘍、白血病、リンパ腫、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、脾癌、乳頭状腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、セミノーマ、皮膚癌、小細胞肺癌、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣癌、子宮癌、およびウィルムス腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。他の癌としては、原発癌、転移癌、中咽頭癌、下咽頭癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、小腸癌、尿路癌、腎癌、尿路上皮癌、女性生殖器癌、子宮癌、妊娠性絨毛疾患、男性生殖器癌、精嚢癌、精巣癌、胚細胞腫瘍、内分泌腺腫瘍、甲状腺癌、副腎癌、脳下垂体腺癌、血管腫、骨および軟部組織から生じる肉腫、カボジ肉腫、神経癌、眼癌、髄膜癌、神経膠芽腫、神経腫、神経芽腫、シュワン腫、白血病などの造血器悪性腫瘍から生じる固形腫瘍、転移性黒色腫、再発性または持続性の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌、消化管間質腫瘍、大腸癌、胃癌、黒色腫、多型性膠芽腫、非扁平上皮非小細胞肺癌、悪性神経膠腫、上皮性卵巣癌、原発性腹膜漿液性癌(primary peritoneal serous cancer)、転移性肝癌、神経内分泌癌、難治性悪性腫瘍、トリプルネガティブ乳癌、HER2増幅乳癌、鼻咽頭癌、口腔癌、胆道癌、肝細胞癌、頭頸部扁平上皮癌(SCCHN)、非髄様甲状腺癌、再発性多型性膠芽腫、神経線維腫症1型、CNS癌、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、唾液腺癌、粘膜黒色腫、末端黒子型黒色腫、傍神経節腫、褐色細胞腫、進行性の転移癌、固形腫瘍、トリプルネガティブ乳癌、大腸癌、肉腫、黒色腫、腎癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、横紋筋肉腫、多発性骨髄腫、卵巣癌、膠芽腫、消化管間質腫瘍、マントル細胞リンパ腫、および難治性悪性腫瘍が挙げられる。

10

20

30

#### 【0093】

本明細書において使用される場合、「固形腫瘍」は、三次元を有する異常な成長として、触診または画像診断法を用いて検出することができる病理性腫瘍であると理解される。固形腫瘍は白血病などの血液腫瘍とは区別される。しかしながら、血液腫瘍の細胞は骨髄に由来するので、癌細胞を作り出す組織は低酸素状態になり得る固形組織である。

#### 【0094】

「腫瘍組織」は、固形腫瘍に関連する細胞、細胞外基質、および他の天然に生じる構成要素であると理解される。

#### 【0095】

本明細書において使用される場合、用語「単離された」は、そこから調製物を得た組織に関連する他のタンパク質、核酸または化合物を実質的に含まない（例えば、50%、60%、70%、80%、90%またはそれ以上、重量による）調製物を指す。

40

#### 【0096】

本明細書において使用される場合、用語「サンプル」は、被験体から単離された類似した液体、細胞または組織の採取物を指す。用語「サンプル」は、被験体から得た任意の体液（例えば、尿、血清、血液、リンパ液、婦人科学的液体、嚢胞液、腹水、眼液、ならびに気管支洗浄および/または腹膜洗浄により採取された液体）、腹水、組織サンプル（例えば、腫瘍サンプル）または細胞を含む。他の被験体サンプルとしては、涙、血清、脳脊髄液、糞便、唾液、および細胞抽出物が挙げられる。一実施形態において、サンプルは被

50

験体から取り出される。特定の実施形態において、サンプルは尿または血清である。別の実施形態において、サンプルは腹水を含まないか、腹水サンプルではない。別の実施形態において、サンプルは腹膜液を含まないか、腹膜液ではない。一実施形態において、サンプルは細胞を含む。別の実施形態において、サンプルは細胞を含まない。ある実施形態において、サンプルは画像化された（例えばPETスキャン、血流を検出するためのMRIなどの機能画像検査法を用いる）、または低酸素レベルを測定するために試験される被験体の一部（例えば、プローブを用いて低酸素レベルをアッセイされる腫瘍組織）であり得る。サンプルは典型的には分析の前に被験体から取り出されるが、腫瘍サンプルは、例えば画像法または他の検出法を用いて被験体中で分析することが可能である。

【0097】

いくつかの実施形態において、サンプルの一部のみを用いて、本明細書に記載される任意の方法を用いて低酸素レベルまたは腫瘍のレベルを測定するためのアッセイをおこなう。ある実施形態において、低酸素レベルは乳酸脱水素酵素(LDH)のアイソフォームもしくはサブユニットまたはサブユニットもしくはアイソフォームの任意の組合せ（総LDHを含む）のレベルにより示されるか、またはサンプルの種々の部分を用いて種々のアッセイをおこなって低酸素レベルまたはLDHのアイソフォームもしくはサブユニットのレベルを測定する。また、多くの実施形態において、サンプルはアッセイの前に物理的または化学的手段により前処理されてもよい。例えば、サンプル、例えば血液サンプルに対して、サンプルに低酸素またはLDHのレベルのアッセイをおこなう前に、遠心分離、希釈および/または可溶化物質による処理をおこなうことができる。このような技術は、本発明のアッセイの精度、信頼性および再現性を向上させるのに役立つ。

【0098】

本明細書において使用される場合、用語「対照サンプル」は、例えば、癌にかかっていない健康な被験体から得たサンプル、評価される被験体と比較して重篤度の低いまたはより進行の遅い癌を有する被験体から得たサンプル、別のタイプの癌または疾患を有する被験体から得たサンプル、治療前の被験体から得たサンプル、疾患状態でない組織（例えば、非腫瘍組織）のサンプル、同じ起源で腫瘍部位と近い部分から得たサンプル等を含む、臨床的に適切な比較サンプルを指す。対照サンプルは、キットにより提供される精製されたサンプル、タンパク質、および/または核酸であり得る。このような対照サンプルは、試験サンプルにおける分析物の定量測定を可能にするために、例えば希釈系列で希釈することができる。対照サンプルは、1またはそれ以上の被験体由来のサンプルを含み得る。また、対照サンプルは評価される被験体からより早い時点で作られたサンプルであってもよい。例えば、対照サンプルは、評価される被験体から、癌の発病よりも前、疾患のより早い段階、または治療もしくは治療の一部の開始前に採取されたサンプルであり得る。また、対照サンプルは、癌の動物モデルまたは動物モデル由来の組織もしくは細胞系から得たサンプルであってもよい。一群の測定からなる対照サンプルにおけるLDHレベルは、例えば、例えば平均、中央値、モーダル値を含む中心的傾向の測定などの適切な統計的手段に基づいて決定することができる。

【0099】

用語「対照レベル」は、被験体由来のサンプルにおける低酸素レベルまたはLDHレベルと比較するために使用される一般に認められたまたは事前に測定された低酸素レベルまたはLDHレベルを指す。例えば、一実施形態において、低酸素対照レベルは進行の遅い疾患を有する被験体（単数または複数）から得たサンプル（単数または複数）における低酸素レベルに基づく。別の実施形態において、低酸素対照レベルは進行の速い疾患を有する被験体（単数または複数）から得たサンプルにおけるレベルに基づく。別の実施形態において、低酸素対照レベルは、非罹患者、すなわち疾患でない被験体（単数または複数）、すなわち癌を持たない被験体から得たサンプル（単数または複数）における低酸素レベルに基づく。さらに別の実施形態において、低酸素対照レベルは、癌治療の投与の前の被験体（単数または複数）から得たサンプルにおける低酸素レベルに基づく。別の実施形態において、低酸素対照レベルは、試験化合物と接触していない癌を有する被験体（単数ま

たは複数)から得たサンプル(単数または複数)における低酸素レベルに基づく。別の実施形態において、低酸素対照レベルは、試験化合物と接触した癌を持たない被験体(単数または複数)から得たサンプル(単数または複数)における低酸素レベルに基づく。一実施形態において、低酸素対照レベルは、癌の動物モデル、癌の動物モデルに由来する細胞または細胞系から得たサンプル(単数または複数)における低酸素レベルに基づく。別の実施形態において、低酸素対照レベルは図表に一覧が記載されている。

#### 【0100】

一実施形態において、対照は、例えば、癌を持たない被験体の集団から得た低酸素レベルの平均を用いて事前に決定された対照などの標準化された対照である。本発明のさらに別の実施形態において、低酸素対照レベルは、癌を有する被験体に由来する非癌性サンプル(単数または複数)における低酸素レベルに基づく。例えば、バイオブシーまたは他の医療処置により組織の一部に癌が存在することが明らかになった場合に、低酸素対照レベルは組織の非罹患部分を用いて測定され、この対照レベルを組織の罹患部分における低酸素レベルと比較することができる。同様に、バイオブシーまたは他の医療処置により組織の一部に癌が存在することが明らかになった場合、低酸素対照レベルは組織の非罹患部分を用いて測定され、この対照レベルを組織の罹患部分における低酸素レベルと比較することができる。

10

#### 【0101】

本明細書において使用される場合、用語「獲得する」は、製造すること、購入すること、または他の手段により所有することになることであると理解される。

20

#### 【0102】

本明細書において使用される場合、用語「乳酸脱水素酵素」は、NADHとNAD<sup>+</sup>との相互変換を伴ってピルビン酸と乳酸との相互変換をおこなう酵素を指す。低酸素の条件下では、反応はピルビン酸から乳酸への変換に有利である。酸素正常状態、または低レベルの低酸素条件下では、反応は乳酸からピルビン酸への変換に有利である。機能性乳酸脱水素酵素は、それぞれLDHAおよびLDHB遺伝子によりコードされるMおよびHタンパク質サブユニットから構成されるホモまたはヘテロテトラマーである: LDH-1(4H)は、例えば心臓および赤血球(RBC)に見いだされる優勢型であり; LDH-2(3H1M)は、例えば細網内皮系に見いだされる優勢型であり; LDH-3(2H2M)は、例えば肺に見いだされる優勢型であり; LDH-4(1H3M)は、例えば腎臓、胎盤および脾臓に見いだされる優勢型であり; かつLDH-5(4M)は、例えば肝臓および横紋筋に見いだされる優勢型である。典型的には、これらの組織中に多様な形態のLDHが見いだされる。乳酸脱水素酵素は(EC 1.1.1.27)として分類される。試験される特定の比は腫瘍型特異的であり得る。

30

#### 【0103】

本明細書において使用される場合、用語「低酸素状態」および「低酸素」は、癌または腫瘍が低酸素の微小環境またはあまり酸素を供給されていない微小環境を有する状態を指す。低酸素状態は腫瘍の成長が新しい血管形成を超過する(上回る)場合に起こり、腫瘍は低酸素環境下での生存および増殖を可能にするために遺伝的および適応的变化を起こさなければならない。腫瘍内低酸素状態の発生は固形腫瘍の一般的な徴候である。腫瘍の微小環境があまり酸素を供給されていない場合、HIF1経路、VEGF経路、およびmTOR経路を含むがこれらに限定されない酸素感受性経路に対する依存がより大きくなる。これらの経路は、血管新生、解糖、成長因子シグナル伝達、不死化、遺伝的不安定性、組織浸潤および転移、アポトーシス、ならびにpH制御などの重大な適応メカニズムを促進する(例えば、Harris, Nature Reviews, 2:38-47, 2002を参照されたい)。これらの経路は浸潤および転移をも促進する可能性がある。したがって、ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、またはアキシチニブなどの選択された薬剤による癌または腫瘍を有する被験体の治療は、被験体がモジュレートされたレベルの低酸素状態、例えば高レベルの低酸素状態を示す腫瘍を有する場合により効果的である。腫瘍における低酸素レベルは腫瘍以外の部位からサンプルを得ることにより測定することができるので、本明細書において使用される場合、モジュレー

40

50

トされたレベルの低酸素状態を示すのが被験体中に存在する腫瘍である場合には、被験体はモジュレートされたレベルの低酸素状態を示すと述べるができる。本明細書において使用される場合、モジュレートされたレベルの低酸素状態を有する被験体は典型的には全身性酸素平衡異常または腫瘍から離れた部位における虚血性疾患に罹っていないと理解される。

#### 【0104】

本明細書において使用される場合、用語「低酸素レベル」は、低い酸素レベルを示す1種以上のマーカーの量、または例えばワールブルグ効果のために、低い酸素レベルを有する細胞の特徴を有する細胞または低い酸素レベルを有する細胞に特徴的な生物学的経路を使用する細胞の量として理解される。このようなマーカーとしては、乳酸脱水素酵素(LDH) 10、低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームもしくはサブユニット、血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、または3；ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、およびオルニチン脱炭酸酵素(ODC)が挙げられるが、これらに限定されない。腫瘍の大きさもまた低酸素レベルと相関する。また、低酸素レベルはPETスキャンにより測定することができる。LDHは、LDH5、LDH4、LDH3、LDH2、LDH1、LDHM (LDHAとしても知られる) およびLDHH (LDHBとしても知られる) などのLDHの1種以上のアイソフォームまたはサブユニットであり得る。一実施形態において、LDHはすべてのLDHのアイソフォームまたはサブユニットのサンプル全体である。「低酸素誘導因子」または「HIF」は細胞環境における利用可能な酸素 20の変化に応答する転写因子である。HIF1 は、低酸素遺伝子発現および酸素ホメオスタシスの主制御因子である。HIFは、HIF-1、HIF-1、HIF-2、およびHIF-2を含むHIFの1種以上のサブユニットまたはアイソフォームであり得る。VEGFは、血管新生促進性VEGF-Aおよび血管新生抑制性VEGF-Bを含むVEGFの種々のスプライシング型の1種以上であり得る。

#### 【0105】

本明細書において使用される場合、用語「LDHレベル」は、サンプル中に存在するLDHの量を指し、そのサンプルを得た被験体中の腫瘍における低酸素状態の有無を示すために使用することができる。LDHはピルビン酸の乳酸への変換を可能にし、低酸素条件下での解糖の重要な構成要素である。LDHは、総LDH、またはLDH5、LDH4、LDH3、LDH2、LDH1、LDHM (LDHAとしても知られる) およびLDHH (LDHBとしても知られる) などのLDHの1種以上のアイソフォームまたはサブユニットであり得る。モジュレートされたレベルのLDHとは、高 30レベルのLDHまたは低レベルのLDHを指す。一実施形態において、PETスキャンは高レベルのLDHの指標である(好氣的解糖が活性である場合に陽性である)。別の実施形態において、PETスキャンは低レベルのLDHの指標である(好氣的解糖が不活性である場合に陰性である)。一実施形態において、高レベルのLDHは、正常なレベルのLDHの値の少なくとも1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、4、5、6、7、8、9、または10倍である。別の実施形態において、低レベルのLDHは、正常なレベルのLDHの値の0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、または0.1倍である。正常なレベルのLDHまたは任意の他のマーカーは、正常の範囲内の任意の値、または正常値の上限、または正常値の下限であると定義することができる。サンプルに 40におけるLDHレベルを測定するためのアッセイは当業者に周知であり、本明細書に記載されている。

#### 【0106】

別の実施形態において、LDHレベルは、LDHアイソフォームのタンパク質もしくは活性の相対レベルまたはLDHアイソフォームの比における変化であると理解することができる。好ましくは、比は正規化された値の比であり、例えばLDHサブユニットまたはアイソフォームのレベルはULN、LLNまたは中央値に正規化される。アイソフォームの相対比の変化は低酸素レベルの指標となり得る。例えば、LDHBに対するLDHAのレベルの相対的増大は低酸素状態の増大の指標となり得る。あるいは、LDH1または総LDHのレベルに対するLDH5および/またはLDH4のレベルの相対的増大は、個々にまたは合計でのいずれであっても、低酸 50

素状態の増大の指標となり得る。相対レベルは、正常な被験体、例えば癌または虚血性疾患を持たない被験体から得た適切な対照サンプルにおける相対レベルと比較することができる。すなわち、比は正規化された値の比であり、例えば、LDHサブユニットまたはアイソフォームのレベルはULN、LLN、または中央値に正規化される。正常レベルは正常の上限レベルと正常の下限レベルの間の範囲であるとみなすことができる。ある実施形態において、高レベルのLDHは、LDHBまたはLDH1または総LDHのそれぞれの正規化されたレベルに対する、または総LDHに対する、LDHAまたはLDH5および / またはLDH4の正規化されたレベルの相対的増大であると理解することができ、LDHBまたはLDH1または総LDHのそれぞれの正規化されたレベルに対するLDHAまたはLDH5および / またはLDH4の正規化されたレベルの相対値が、少なくとも1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、4、5、6、7、8、9、または10倍となる。別の実施形態において、低レベルのLDHは、LDHBまたはLDH1または総LDHのそれぞれの正規化されたレベルに対するLDHAまたはLDH5および / またはLDH4の正規化された値が、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、または0.1の比となる。

10

20

30

40

50

#### 【0107】

本明細書において使用される場合、「正規化された比」は、外部標準（例えば集団対照レベル）または内部標準（例えば、正常な組織から得たレベル、より早い時点において得たレベル、1種以上のアイソフォームのレベル）のいずれかの基準と比較した2つの値の比率であると理解され、個体間のサンプルの比較を可能にする。例えば、低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの正規化されたレベルの比は、サンプルにおけるLDHの第1のアイソフォームまたはサブユニットのレベルを対照サンプルと比較して第1の正規化されたレベルを与え、LDHの第2のアイソフォームまたはサブユニットまたは総LDHのレベルを対照サンプルと比較して第2の正規化されたレベルを与え、第1の正規化されたレベルと第2の正規化されたレベルとの比を計算してLDHアイソフォームまたはサブユニットの正規化された比を与える（ここで、第1のレベルおよび第2のレベルのうちの少なくとも1つは総LDHではない）ことにより、LDHの2種のアイソフォームもしくはサブユニットまたは総LDHの2つの正規化されたレベルの比を決定することにより決定することができる。ある実施形態において、低レベルの低酸素状態は、LDHAのLDHBに対するULNの正規化された比が1.0以下である場合、またはLDH5および / またはLDH4のLDH1または総LDHに対するULNの正規化された比が1.0以下である場合である。

#### 【0108】

サンプルにおけるLDHレベルを測定するためのアッセイは当業者に周知である。例えば、米国特許公報第2010/0178283号および第2008/0213744号ならびに米国特許第4,250,255号および第6,242,208号を参照されたい。これらの公報および特許のそれぞれの全内容は参照により本明細書に組み込まれる。LDH配列はさらに公開データベース（例えば、blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi）に提供されている。

#### 【0109】

種々のマーカーのレベルは、翻訳後修飾を受けたマーカーのレベルを含み得ると理解される。例えば、HIFのアイソフォームの総量は変わらないが、水酸化された形のHIFの量は増大し得る。さらに、HIFおよび他の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドは、低酸素状態以外の多くの条件、例えば、pHの変化、O<sub>2</sub>もしくはH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>のレベルの変化等によりアップレギュレートされ得ることを注意しておきたい。したがって、本明細書において使用される場合、用語「発現のレベル」はすべての低酸素応答因子を包含することを意図するが、それらの発現レベルにおける変化は、実際には腫瘍に利用可能な酸素の量を直接反映する場合と反映しない場合がある。

#### 【0110】

低酸素マーカーのレベルを検出する方法は当業者に周知である。低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドに対する抗体および該ポリペプチドを検出するためのキットは多くの商業的供給者から購入することができる。あるいは、当業者に公知の通常の方法（例えば、動物の免疫化、ファージディスプレイ等）を用いて、1種以上の低酸素状態に

よりモジュレートされるポリペプチドまたはそのサブユニットもしくはアイソフォームに対する抗体を作り、特徴づけることが可能である。抗体は、ELISA、RIAまたは他のイムノアッセイ法、好ましくは体液のサンプルまたはホモジナイズされた固体サンプルにおけるタンパク質の定量的検出のための自動化された方法を用いて、低酸素レベルの検出に使用することができる。低酸素状態は、タンパク質の種々のアイソフォームの活性を分解するためのゲルアッセイを含む酵素活性アッセイ（例えば、LDH活性、キナーゼ活性）により検出することができる。あるいは、腫瘍サンプルおよび組織切片に対して免疫組織化学的方法を使用することができる。低酸素領域に局在するプロドラッグ（例えば、EF5、ピモニダゾール等）に対する抗体も低酸素状態を検出するために使用することができる。腫瘍における血流を測定する機能的画像法を組織における低酸素状態の指標として使用することができる。腫瘍にセンサーを挿入することにより低酸素状態の直接的測定をおこなうことができる。定性的採点法(Qualitative scoring methods)および染色を検出するスキャン法は当業者に公知である。定性的採点法を使用する場合、2人の独立した、盲検による技術者、病理医、または他の熟練した個人がそれぞれのサンプルを分析し、その際に採点における何らかの有意な不一致を解決するための特定の方法（例えば第三者による組織サンプルの再調査）を有することが好ましい。

10

#### 【0111】

あるいは、低酸素レベルを検出するための核酸に基づく方法も当業者に周知である。定量的逆転写リアルタイム(rt)PCRのためのプライマーおよびプローブを設計する方法は当業者に公知である。RNAレベルを検出するためにノーザンブロットをおこなう方法は当業者に公知である。核酸検出法は、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)およびin situ PCRも含み得る。定性的採点法および染色を検出するスキャン法は当業者に公知である。定性的採点法を使用する場合、2人の独立した、盲検による技術者、病理医、または他の熟練した個人がそれぞれのサンプルを分析し、その際に、採点における何らかの有意な不一致を解決するための特定の方法（例えば第三者による組織サンプルの再調査）を有することが好ましい。

20

#### 【0112】

「ベースライン」は、患者の研究を開始した時点の低酸素レベルまたはLDHレベルを指し、患者が治療を受けている間または治療後の低酸素レベルまたはLDHレベルと区別するために使用する。

30

#### 【0113】

「上昇」または「低下」は、歴史的正常対照サンプルに基づく正常値の上限（「ULN」）または正常値の下限（「LLN」）に対する相対的な患者の値を指す。被験体中に存在する低酸素マーカーのレベルは疾患の結果であって、治療の結果ではなく、典型的には対照ではないため、疾患の発症以前に患者から得られたサンプルを入手できる可能性は低いであろう。異なる研究室は異なる絶対的結果を有し得るので、LDH値はその研究室の正常値の上限(ULN)と比較して提出される。LDHはIU/ml（国際単位/ml）で表すことができる。LDHについて一般に承認されたULNは234 IU/mlであるが、この値はすべてのサンプルにおけるLDHの検出のすべての方法に普遍的に承認されていないし、適用可能でもない。

40

#### 【0114】

ULNおよびLLNの特定の値は、例えばアッセイのタイプ（例えば、ELISA、酵素活性、免疫組織化学、画像法）、試験されるサンプル（例えば、血清、腫瘍組織、尿）、および他の当業者に公知の考慮事項にも依存する。ULNまたはLLNは正常と異常の間のカットオフを定義するために使用することができる。例えば、低レベルのマーカー（例えば、LDH）は、そのマーカーのULN以下のマーカーレベルであり、高レベルはULNよりも大きいすべての値であると定義することができる。カットオフはULNの分数の量として定義することも可能である。例えば、低レベルのマーカーは、約0.5 ULN以下、0.6 ULN以下、0.7 ULN以下、0.8 ULN以下、0.9 ULN以下、1.0 ULN以下、1.1 ULN以下、1.2 ULN以下、1.3 ULN以下、1.4 ULN以下、1.5 ULN以下、1.6 ULN以下、1.7 ULN以下、1.8 ULN以下、1.9 ULN以下、2.0 ULN以下、2.5 ULN以下、3.0 ULN以下、または4.0 ULN以下のレベルであり、対応する高

50

レベルのマーカーは低レベルよりも大きい値であると理解することができる。ある実施形態において、上に定義された通りの被験体サンプル中の低レベルのマーカーの存在を、被験体が特定の治療的介入に応答するかしないかの指標とすることができる。ある実施形態において、上に定義された通りの被験体サンプル中の高レベルのマーカーの存在を、被験体が特定の治療的介入に応答するかしないかの指標とすることができる。

【0115】

マーカーのレベルは、ULN値に基づいて、例えば、低、中間、および高レベルにさらに階層化することができる。例えば、上に定義された通りの被験体サンプル中の低レベルのマーカーの存在を、被験体が特定の治療的介入に応答するかしないかの指標とすることができる。中間レベルのマーカー、例えば、0.5 ULN、0.6 ULN、0.7 ULN、0.8 ULN、0.9 ULN、1.0 ULN、1.1 ULN、1.2 ULN、1.3 ULN、1.4 ULN、1.5 ULN、1.6 ULN、1.7 ULN、1.8 ULN、1.9 ULN、および2.0 ULNの値の中の任意の範囲により括られた範囲を中間の範囲であることと見なすことができ、そこでは、マーカーのレベルが中間であり、被験体は特定の治療的介入に応答する場合と応答しない場合がある。中間レベルよりも大きい高レベルは、被験体が特定の治療的介入に応答するかしないかの指標となり得る。

【0116】

同様に、LDHサブユニットまたはアイソフォームの比のカットオフは、ULN、LLN、または低酸素状態の高レベルと低レベルの間の差の中間値と比較して、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0またはそれ以上の任意の値またはその値により括られる範囲であると定義することができる。

【0117】

マーカーの発現の「正常」レベルは、癌に冒されていない被験体または患者の細胞におけるマーカーの発現レベルである。一実施形態において、発現の「正常」レベルは、正常酸素圧条件下でのマーカーの発現レベルを指す。

【0118】

マーカーの「過剰発現」または「高レベルの発現」は、発現を評価するために採用したアッセイの標準誤差よりも大きい試験サンプルにおける発現レベルを指し、好ましくは、対照サンプル（例えば、マーカーに関連する疾患、すなわち癌を持たない健康な被験体から得たサンプル）におけるマーカーの発現レベルの少なくとも1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、4、5、6、7、8、9、または10倍である。一実施形態において、マーカーの発現はいくつかの対照サンプルにおけるマーカーの平均発現レベルと比較される。

【0119】

マーカーの「低レベルの発現」または「過小発現」は、対照サンプル（例えば、マーカーに関連する疾患、すなわち癌を持たない健康な被験体から得たサンプル）におけるマーカーの発現レベルの少なくとも0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、または0.1倍よりも小さい試験サンプルにおける発現レベルを指す。一実施形態において、マーカーの発現はいくつかの対照サンプルにおけるマーカーの平均発現レベルと比較される。

【0120】

本明細書においてアミノ酸または核酸配列に関して使用される場合、用語「同一の」または「同一性」は、公知の遺伝子またはタンパク質配列と、比較する配列の長さ全体に渡って、少なくとも30%の同一性、より好ましくは40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、および最も好ましくは95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上の同一性を有する遺伝子またはタンパク質配列を指す。配列全体に渡って高レベルの同一性を有するタンパク質または核酸配列は、相同であると言うことができる。「相同な」タンパク質は、比較するタンパク質の少なくとも1つの生物学的活性を有し得る。一般に、タンパク質に関して、比較する配列の長さは、少なくとも10アミノ酸、好ましくは10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、175、200、250、または少なくとも300アミノ酸またはそれ以上である。核酸に関して、

比較する配列の長さは、一般に、少なくとも25、50、100、125、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、800、または少なくとも850ヌクレオチドまたはそれ以上である。

#### 【0121】

「ハイブリッド形成」は、種々のストリンジェンシーの条件下で、相補的なポリヌクレオチド配列、またはその一部の間で対を作って二重らせん分子を形成することを意味する（例えば、Wahl and Berger Methods Enzymol. 152:399, 1987; Kimmel, Methods Enzymol. 152:507, 1987を参照されたい）。例えば、ストリンジェントな塩濃度は、通常約750 mMのNaClおよび75 mMのクエン酸三ナトリウムよりも低い値、好ましくは約500 mMのNaClおよび50 mMのクエン酸三ナトリウムよりも低い値、最も好ましくは約250 mMのNaClおよび25 mMのクエン酸三ナトリウムよりも低い値である。低ストリンジェンシーハイブリッド形成は有機溶媒、例えばホルムアミドが存在しない場合に得られる一方で、高ストリンジェンシーハイブリッド形成は少なくとも約35%のホルムアミド、および最も好ましくは少なくとも50%のホルムアミドの存在下で得ることができる。ストリンジェントな温度条件は、通常、少なくとも約30℃、より好ましくは少なくとも約37℃、最も好ましくは少なくとも約42℃の温度を含む。ハイブリッド形成時間、界面活性剤（例えばドデシル硫酸ナトリウム(SDS)）の濃度、および担体DNAを加えるか除くかなどの、さまざまな付加的パラメーターは当業者に周知である。必要に応じてこれらの種々の条件を組み合わせることにより、種々のレベルのストリンジェンシーが達成される。好ましい実施形態において、ハイブリッド形成は30℃で、750 mMのNaCl、75 mMのクエン酸三ナトリウム、および1%のSDS中で起こる。より好ましい実施形態において、ハイブリッド形成は、37℃で、500 mMのNaCl、50 mMのクエン酸三ナトリウム、1%のSDS、35%のホルムアミド、および100 µg/mlの変性サケ精子DNA(ssDNA)中で起こる。最も好ましい実施形態において、ハイブリッド形成は、42℃で、250 mMのNaCl、25 mMのクエン酸三ナトリウム、1%のSDS、50%のホルムアミド、200 µg/mlのssDNA中で起こる。これらの条件に対する有用な変更は当業者には容易に明らかになるであろう。

#### 【0122】

本明細書において使用される場合、用語「酸素感受性経路」は、低酸素状態により活性化される細胞シグナル伝達経路である。酸素感受性経路は低酸素状態によりアップレギュレートされ得る。あるいは、酸素感受性経路は低酸素状態によりダウンレギュレートされ得る。酸素感受性経路としては、HIF経路（例えば、HIF1経路）、VEGF経路、およびmTOR経路が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において使用される場合、用語「低酸素状態によりモジュレートされる遺伝子」または「低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチド」は、低酸素状態によりアップレギュレートまたはダウンレギュレートされる遺伝子またはタンパク質を指す。

#### 【0123】

本明細書において使用される場合、用語「HIF経路」および「HIF経路のメンバー」は、HIF-1およびHIF-2により制御されるタンパク質または他のシグナル伝達分子を表す。低酸素誘導因子1(HIF-1)は、低酸素状態に対する細胞の応答において必須の役割を担うことが示されている転写因子である。低酸素刺激により、HIF-1は、それらのプロモーター中の低酸素応答要素(HRE)を含有する遺伝子を活性化し、それにより酸素の利用可能性の低い条件下での細胞の生存を促進する一連の遺伝子産物をアップレギュレートすることが示されている。公知のHIF応答性遺伝子のリストには、解糖酵素（例えば、乳酸脱水素酵素(LDH)）、エノラーゼ-1(ENO-1)、およびアルドラーゼA、グルコース輸送体(GLUT 1およびGLUT 3)、血管内皮成長因子(VEGF)、誘導型一酸化窒素合成酵素(NOS-2)、およびエритроポエチン(EPO)が含まれる。細胞の嫌気性解糖への切り替え、およびVEGFによる血管新生のアップレギュレートは、酸素の要求を減少させ、組織への酸素の送達を最大化するために脈管構造を増大させることにより低い酸素分圧の条件下での細胞の生存を最大化する方向に調整する。HIF-1転写複合体は、最近、2つの塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックスタンパク質であるHIF-1αおよびHIF-1β（ARNT、アリール炭化水素受容体核トランスロケータ

ーとしても知られる)のヘテロ二量体を含むことが示されている。

【0124】

HIF-1 は、塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックスPASドメインタンパク質ファミリーのメンバーであり、そのカルボキシ末端側の半分に存在する2つのトランス活性化ドメイン(TAD)および分子のN末端側の半分に位置するDNA結合活性を含むおよそ120 kDaのタンパク質である。HIF-1 は、酸素正常状態の条件下でユビキチンプロテアソーム経路により構成的に分解し、このプロセスはvon Hippel-Lindau(VHL)腫瘍抑制因子タンパク質のHIF-1への結合により促進される。低酸素条件下では、HIF-1の分解は遮断され、活性なHIF-1が蓄積する。それに続くHIF-1とARNTとの二量体化により核の中に活性HIF転写複合体が形成され、これがHIF応答遺伝子上のHREに結合し、これを活性化する。

10

【0125】

本明細書において使用される場合、用語「VEGF経路」および「VEGF経路のメンバー」は、VEGFにより制御されるタンパク質および他のシグナル伝達分子を表す。例えば、VEGF経路のメンバーとしては、VEGFR1、2、および3; PECAM-1、LacCerシンターゼ、およびPLA2が挙げられる。

【0126】

本明細書において使用される場合、用語「mTOR経路」および「mTOR経路のメンバー」は、mTORにより制御されるタンパク質および他のシグナル伝達分子を表す。例えば、mTOR経路のメンバーとしては、SK6、PDCD4、eIF4B、RPS6、eIF4、4E-BP1、およびeIF4Eが挙げられる。

20

【0127】

「化学療法剤」は、癌治療に使用するための薬物であると理解される。化学療法剤としては、小分子および生物製剤(例えば、抗体、ペプチド薬、核酸薬)が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態において、化学療法剤は、ベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、およびセジラニブ、アキシチニブのうちの1種以上を含まない。

【0128】

本明細書において使用される場合、「選択された薬剤」は、ベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブのうちの1種以上である。ある実施形態において、選択された薬剤はベバシズマブである。ある実施形態において、選択された薬剤はガネテスピブである。ある実施形態において、選択された薬剤はテムシロリムスである。ある実施形態において、選択された薬剤はエルロチニブである。ある実施形態において、選択された薬剤はPTK787である。ある実施形態において、選択された薬剤はBEZ235である。ある実施形態において、選択された薬剤はXL765である。ある実施形態において、選択された薬剤はパゾパニブである。ある実施形態において、選択された薬剤はセジラニブである。ある実施形態において、選択された薬剤はアキシチニブである。

30

【0129】

本明細書において使用される場合、「検出する」および「検出」等は、サンプル中の特定の分析物、例えば、サンプル中の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドまたは低酸素状態によりモジュレートされる遺伝子の識別のためにおこなわれるアッセイであると理解される。サンプル中に検出される分析物または活性の量はゼロであるか、またはアッセイもしくは方法の検出レベル未満である可能性がある。

40

【0130】

用語「モジュレート」または「モジュレーション」は、レベルのアップレギュレート(すなわち、活性化または刺激)、ダウンレギュレート(すなわち、阻害または抑制)、または前記二者(組み合わせたもしくは別々の)を指す。「モジュレーター」は、モジュレートする化合物または分子であり、例えば、アゴニスト、アンタゴニスト、活性化剤、刺激剤、抑制剤、または阻害剤であり得る。

【0131】

50

本明細書において、用語「発現」は、DNAからポリペプチドが生産される過程を意味するために使用される。該過程は、遺伝子のmRNAへの転写およびこのmRNAのポリペプチドへの翻訳を含む。使用される文脈に依存して、「発現」は、RNA、またはタンパク質、または両者の生産を指す。

【0132】

用語「遺伝子の発現のレベル」または「遺伝子発現レベル」は、細胞中の遺伝子によりコードされた、mRNA、ならびにプレmRNA新生転写物、転写プロセッシング中間体、成熟mRNAおよび分解生成物のレベル、またはタンパク質のレベルを指す。

【0133】

本明細書において使用される場合、「活性のレベル」は、定量的、半定量的、または定性的アッセイにより測定される、タンパク質の活性、典型的には酵素活性の量であると理解される。典型的には、活性は、容易に検出可能な生成物、例えば着色した生成物、蛍光性生成物、放射性生成物を生産する基質を用いるアッセイにおいて生産された生成物の量をモニターすることにより測定される。例えば、サンプル中のLDHのアイソフォームを、ゲル電気泳動を用いて分解することができる。LDH活性を評価するために、乳酸、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD<sup>+</sup>)、ニトロブルーテトラゾリウム(NBT)、およびフェナジンメトサルフェート(PMS)を加えることができる。LDHは、乳酸をピルビン酸に変換し、NAD<sup>+</sup>をNADHに還元する。NADHからの水素はPMSによりNBTに伝達され、NBTを紫色のホルマジン色素に還元する。それぞれのLDHイソ酵素活性のパーセンテージならびにそれぞれのアイソフォームの他のアイソフォームもしくは総LDHに対する相対量は、例えば、デ

10

20

【0134】

本明細書において使用される場合、「対照と比較して変化した」サンプルまたは被験体は、正常な、未治療の、または対照サンプルからのサンプルとは統計的に異なるレベルで検出される分析物または診断的もしくは治療的指標(例えば、マーカー)のレベルを有すると理解される。対照サンプルとしては、例えば培養細胞、1以上の実験動物、または1以上のヒト被験体が挙げられる。対照サンプルを選択し、試験する方法は当業者に公知である。分析物は細胞もしくは生物により特徴的に発現または生産される天然の物質(例えば、抗体、タンパク質)またはレポーター構築物により生産される物質(例えば、 $\beta$ -ガラクトシダーゼまたはルシフェラーゼ)であり得る。検出に使用される方法に依存して、変化の量および測定は変化し得る。対照サンプルと比較した変化は、疾患、例えば癌の診断に伴う1以上の徴候または症状の変化も含み得る。統計的有意性の決定方法は当業者に公知であり、例えば、陽性の結果を構成する平均からの標準偏差の数である。

30

【0135】

本明細書において使用される場合、「結合」は、特異的結合パートナーに対して、非特異的結合パートナーと比較して $10^2$ 以上、 $10^3$ 以上、好ましくは $10^4$ 以上、好ましくは $10^5$ 以上、好ましくは $10^6$ 以上の選択性を有することであると理解される(例えば、同種の抗体を含むことが知られているサンプルへの抗原の結合)。

【0136】

本明細書において使用される場合、「測定」は、ある人または物の状態、例えば、ある状態、バイオマーカー、病状、または生理的状态の有無、レベル、または程度を確認するための、アッセイの実施または診断方法の使用であると理解される。

40

【0137】

本明細書において使用される場合、「処方」とは、被験体に投与するための特定の薬剤(1種または複数種)を示すことであると理解される。

【0138】

本明細書において使用される場合、用語「応答する」または「応答」は、治療薬による治療に対して陽性の応答を有することであると理解され、ここで、陽性の応答とは、疾患もしくは状態の少なくとも1つの徴候もしくは症状の減少(例えば、腫瘍の縮小、腫瘍量の減少、転移の阻害または減少、生活の質(QOL)の改善、無増悪期間(TTP)の延長

50

、全生存期間(「OS」)の増加等)、または疾患の進行の緩慢化または停止(例えば、腫瘍の成長もしくは転移の停止、または腫瘍の成長もしくは転移の速度の緩慢化)を有することであると理解される。また、応答は、生活の質の改善、または生存期間もしくはは無増悪生存期間の増加を含み得る。

#### 【0139】

本明細書において提供される範囲は、範囲内のすべての値の省略表現であると理解される。例えば、1~50の範囲は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、または50からなる群に属する任意の数、数の組合せ、または部分範囲を含むと理解される。

10

#### 【0140】

ここで、本発明の好ましい実施形態を詳細に記載する。発明を好ましい実施形態に関連して説明するが、これは本発明をそれらの好ましい実施形態に限定することを意図するものではないことが理解されるであろう。それとは反対に、本発明は代替物、変更、および同等物を、添付する特許請求の範囲により定義される発明の精神および範囲の中に含まれるものとして包含することを意図している。

#### 【0141】

### II. 選択された薬剤による高レベルの低酸素状態の腫瘍の治療のための薬剤

本発明は、高レベルの低酸素状態を示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い、選択された薬剤の使用法を提供する。一実施形態において、選択された薬剤は、ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される。一実施形態において、選択された薬剤はガネテスビブである。一実施形態において、選択された薬剤はベバシズマブである。さらに別の実施形態において、選択された薬剤はテムシロリムスである。さらに別の実施形態において、選択された薬剤はエルロチニブである。さらに別の実施形態において、選択された薬剤はパゾパニブである。さらに別の実施形態において、選択された薬剤はセジラニブである。さらに別の実施形態において、選択された薬剤はアキシチニブである。さらに別の実施形態において、選択された薬剤はPTK787である。さらに別の実施形態において、選択された薬剤はBEZ235である。さらに別の実施形態において、選択された薬剤はXL765である。一実施形態において、ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択された薬剤は、高レベルのLDHを示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。

20

30

#### 【0142】

#### A. アバスタチン(Avastin)(登録商標)

アバスタチン(登録商標)は、ベバシズマブ、R-435、および抗VEGFとしても知られており、ヒト血管内皮成長因子(VEGF)に結合してその生物活性を阻害する遺伝子組換えヒト化モノクローナルIgG1抗体である。ベバシズマブはヒトフレームワーク領域およびVEGFに結合するマウス抗体の相補性決定領域を含み、米国特許第6,054,297号(その内容全体は参照により本明細書に組み入れられる)に記載されている。ベバシズマブは、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)哺乳動物細胞発現系において生産され、およそ149キロダルトンの分子量を有する。ベバシズマブの軽鎖および重鎖は次の配列を有する。

40

>Fab-12, F(ab)-12, 12-IgG1, rhuMAb-VEGF $\text{III}$ VH-CH1 (VH(1-123)+CH1(124-215))

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEW  
VGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYC

50

AKYPHYYGSSHWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT  
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV  
PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 1)

>Fab-12, F(ab)-12, 12-IgG1, rhuMAb-VEGF<sub>121</sub>-KAPPA (V-KAPPA(1-107)+C-KAPPA(108-213))

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYF  
TSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQG  
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD  
NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG  
LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2)

10

>Fab-12, F(ab)-12, 12-IgG1, rhuMAb-VEGF<sub>121</sub>-CH1 (VH(1-123)+CH1(124-215))

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEW  
VGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYC  
AKYPHYYGSSHWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT  
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV  
PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT (SEQ ID NO: 3)

20

>Fab-12, F(ab)-12, 12-IgG1, rhuMAb-VEGF<sub>121</sub>-KAPPA (V-KAPPA(1-107)+C-KAPPA(108-213))

30

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIIYF  
TSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQG  
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD  
NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG  
LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 4)

#### 【 0 1 4 3 】

ベバシズマブは、高レベルの低酸素状態を示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。別の実施形態において、ベバシズマブは、高レベルのLDHを示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。

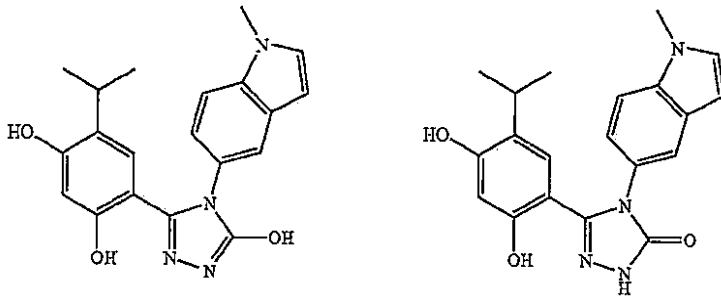
40

#### 【 0 1 4 4 】

#### B. ガネテスピブ

ガネテスピブ (STA-9090としても知られる) は、次の構造：

## 【化 1】



## 【 0 1 4 5 】

および3-2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾールの化学名を有する熱ショックタンパク質90(Hsp90)阻害剤である(米国特許第7,825,148号を参照されたい。これは参照により本明細書に組み入れられる)。

## 【 0 1 4 6 】

Hsp90は、他の細胞タンパク質、特にAKT、BCR-ABL、BRAF、KIT、MET、EGFR、FLT3、HER2、PDGFRAおよびVEGFRなどのキナーゼの適切なフォールディングおよび活性化に必要なシャペロンタンパク質である。これらのタンパク質は癌細胞の成長、増殖、および生存に重要な意味を持つことが示されている。ガネテスピブは、*in vitro*および*in vivo*のモデルにおいて、肺癌、前立腺癌、結腸癌、乳癌、胃癌、膵癌、消化管間質腫瘍(GIST)、黒色腫、AML、慢性骨髄性白血病、パーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫および多発性骨髄腫を含む広い範囲の癌種に対して強力な活性を示した。ガネテスピブは、イマチニブ(imatinib)、スニチニブ(sunitinib)、エルロチニブおよびダサチニブ(dasatinib)に対して抵抗性の癌に対しても強力な活性を示した。

## 【 0 1 4 7 】

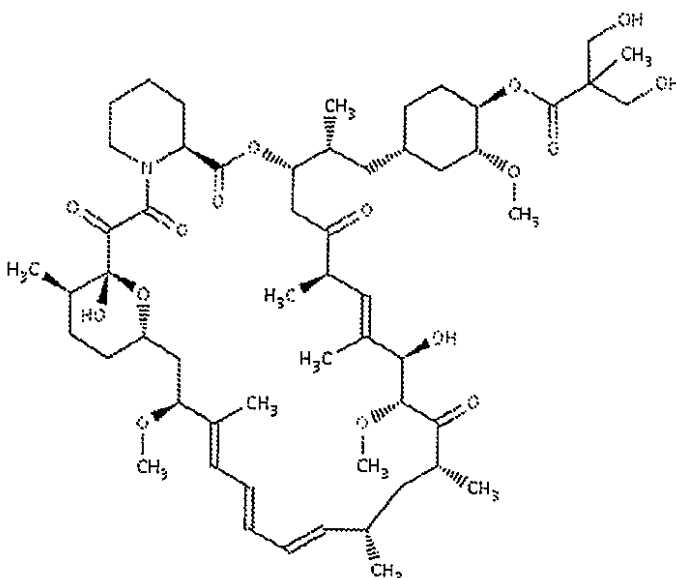
ガネテスピブは、高レベルの低酸素状態を示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。別の実施形態において、ガネテスピブは、高レベルのLDHを示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。

## 【 0 1 4 8 】

C. トーリセル(Torisel)(登録商標)

トーリセル(登録商標)は、CHI-779またはテムシロリムスとしても知られており、構造

## 【化 2】



10

20

30

40

50

【 0 1 4 9 】

を有する化合物である。

【 0 1 5 0 】

テムシロリムスは、腎細胞癌(RACK)の治療のための静脈内投与薬であり、米国特許第5,362,718号(その内容全体は参照により本明細書に組み入れられる)に記載されている。これは鳥もち(birdlimes)の誘導体であり、トーリセル(登録商標)として販売されている。テムシロリムスはmTOR(哺乳類ラパマイシン標的タンパク質)の阻害剤である。テムシロリムスは細胞内タンパク質(FKBP-12)と結合し、そのタンパク質-薬物複合体が、細胞分裂を制御するmTORの活性を阻害する。mTOR活性の阻害は、治療された腫瘍細胞におけるG1成長の停止をもたらす。mTORが阻害されると、そのp70S6KおよびS6リボソームタンパク質(PI3キナーゼ/AKT経路においてmTORの下流に存在する)をリン酸化する能力が遮断される。腎細胞癌細胞系を用いたin vitroの研究において、テムシロリムスはmTORの活性を阻害し、低酸素誘導因子HIF-1およびHIF-2、ならびに血管内皮成長因子のレベルの減少をもたらす。

10

【 0 1 5 1 】

テムシロリムスは、高レベルの低酸素状態を示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。別の実施形態において、テムシロリムスは、高レベルのLDHを示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。

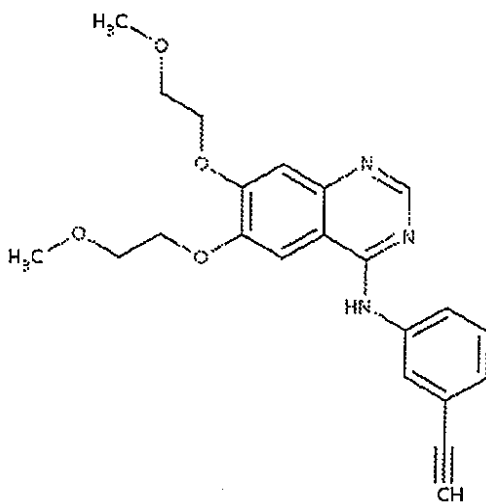
20

【 0 1 5 2 】

D. タルセバ(Tarceva)(登録商標)

タルセバ(登録商標)は、OSI-774またはエルロチニブとしても知られており、化学構造:

【 化 3 】



30

【 0 1 5 3 】

を有する。

40

【 0 1 5 4 】

エルロチニブ塩酸塩は非小細胞肺癌、膵癌およびいくつかの他のタイプの癌を治療するために使用され、米国特許第5,747,498号;第6,900,221号;第7,087,613号およびRE41065(これらのそれぞれの内容全体は参照により本明細書に組み入れられる)に記載されている。ゲフィチニブ(gefitinib)と同様に、エルロチニブは表皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼを特異的に標的とする。これは、受容体のアデノシン三リン酸(ATP)結合部位に可逆的な方式で結合する。最近、エルロチニブはJAK2V617F活性の強力な阻害剤であることが示されている。JAK2V617Fは、チロシンキナーゼJAK2の突然変異体であり、真性多血症(PV)を有するほとんどの患者および特発性骨髓線維症または本態性血小板血症を有する患者のかなりの割合において見いだされている。

50

## 【 0 1 5 5 】

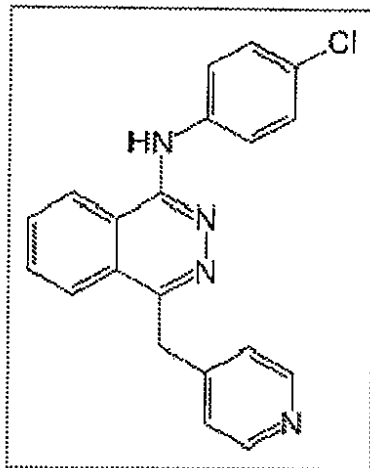
エルロチニブは、高レベルの低酸素状態を示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。別の実施形態において、エルロチニブは、高レベルのLDHを示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。

## 【 0 1 5 6 】

## E. PTK787

PTK787は、パタラニブ、PTK/ZK、ZK222584、CGP 78787D、またはPTK7871としても知られており、血管新生を阻害する小分子タンパク質キナーゼ阻害剤である。PTK787は、すべての公知のVEGF受容体、血小板由来成長因子、およびc-kitを阻害し、経口投与で有効である。PTK787の構造を下に示す。

## 【 化 4 】



## 【 0 1 5 7 】

## N-(4-クロロフェニル)-4-(ピリジン-4-イルメチル)フタラジン-1-アミン

PTK787は、転移性大腸癌を治療するために、以前に治療を受けたことのない患者、および既にイリノテカン(irinotecan)およびフルオロピリミジンにより第一選択治療を受けた被験体の両方に使用することができる。また、PTK787は、消化管間質腫瘍、大腸癌、大細胞リンパ腫、髄膜腫、神経内分泌腫瘍、固形腫瘍、急性骨髄性白血病、特発性骨髄化生、慢性骨髄性白血病、フォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)関連血管芽腫、CNS血管芽腫、網膜血管芽腫、膵癌、前立腺癌、中皮腫、神経膠芽腫、膵臓腺癌、白血病、脳腫瘍、中枢神経系(CNS)腫瘍、多形膠芽腫、消化管カルチノイド腫瘍、膵島細胞癌、神経内分泌腫瘍、副腎外傍神経節腫、消化管カルチノイド腫瘍、頭頸部癌、膵島細胞腫瘍、肺癌、黒色腫、皮膚の神経内分泌癌、褐色細胞腫、乳癌、多発性骨髄腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、卵管癌などの婦人科関連の癌、および腹膜癌を治療するために使用することもできる。PTK787は、PCT公開公報W098/35958号および米国特許第6,258,812号；第6,514,974号；第6,710,047号および第7,417,055号に記載されており、これらそれぞれの内容全体が参照により本明細書に組み入れられる。

## 【 0 1 5 8 】

PTK787は、高レベルの低酸素状態を示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。別の実施形態において、PTK787は、高レベルのLDHを示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。

## 【 0 1 5 9 】

## F. BEZ235

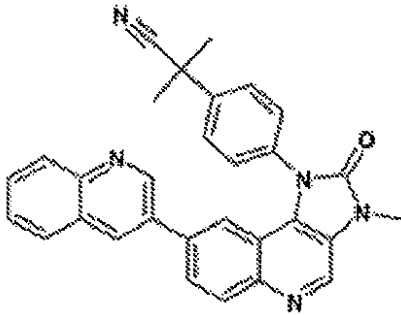
BEZ235は、NVP-BEZ235としても知られており、強力な抗腫瘍活性を有する経口利用可能なホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)阻害剤である。BEZ235は、PI3K/AKTキナーゼ(またはタンパク質キナーゼB)シグナル伝達経路におけるPIK3を特異的に阻害し、

これが細胞質ゾルBaxのミトコンドリア外膜への転位置のトリガーとなり、ミトコンドリア膜の透過性を増大し、アポトーシス細胞死を引き起こす。Baxは、タンパク質のアポトーシス促進性Bcl2ファミリーのメンバーである。NVP-BEZ235は、PI3Kに加えて、生化学的アッセイにおいてmTORキナーゼ活性[IC<sub>50</sub> =20.7 nM ; K-LISA (キナーゼ活性ELISA)]を、ならびに免疫-キナーゼアッセイにおいてmTORC1およびmTORC2キナーゼ活性を遮断する。したがって、BEZ235は、欠損細胞においてリン酸化されたRPS6 (リボソームタンパク質S6) のレベルを有意に減少させることができる。例えば、Maira et al., Mol. Cancer Ther., 7:1851-1863, 2008およびMaira et al., Biochem. Soc. Trans., 37:265-272, 2009を参照されたい。

【0160】

BEZ235の構造を下に示す。

【化5】



【0161】

BEZ235は、PCT公開公報W006/122806号、米国公開公報2010/0056558号および米国特許第7,667,039号に記載されており、これらのそれぞれの内容全体は参照により本明細書に組み入れられる。

【0162】

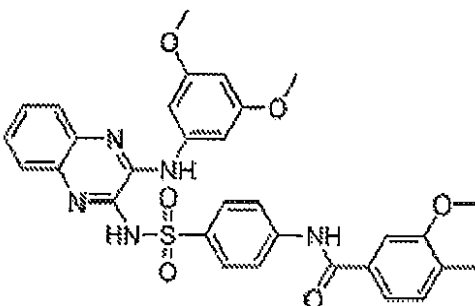
BEZ235は、高レベルの低酸素状態を示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。別の実施形態において、BEZ235は、高レベルのLDHを示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。

【0163】

G. XL765

XL765は、SAR245409としても知られており、PI3Kおよび哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mTOR)の経口利用可能な阻害剤である。PI3Kは、細胞の増殖および生存において重要な役割を果たし、PI3K経路の活性化はヒト腫瘍において頻繁に起こり、細胞の増殖、生存、ならびに化学療法および放射線療法に対する抵抗性を促進する。mTORはヒト腫瘍においてしばしば活性化され、腫瘍細胞の増殖に中心的な役割を果たしている。XL765の構造を下に示す。

【化6】



【0164】

XL765は、高レベルの低酸素状態を示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に

、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。別の実施形態において、XL765は、高レベルのLDHを示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。

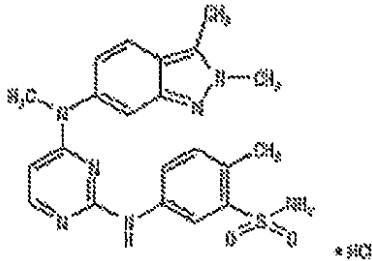
#### 【0165】

#### H. パゾパニブ

パゾパニブは、ヴォトリエント(Votrient)(登録商標)の名称で市販されており、チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)である。パゾパニブは塩酸塩として提供され、化学名は、5-[[4-[(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)メチルアミノ]-2-ピリミジニル]アミノ]-2-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩である。これは、 $C_{21}N_7O_2S \cdot HCl$ の分子式および473.99の分子量を有する。パゾパニブ塩酸塩は次の化学構造を有する：

10

#### 【化7】



#### 【0166】

20

パゾパニブは、血管内皮成長因子受容体(VEGFR)-1、VEGFR-2、VEGFR-3、血小板由来成長因子受容体(PDGFR) および、線維芽細胞成長因子受容体(FGFR)1および3、サイトカイン受容体(Kit)、インターロイキン-2受容体誘導性T細胞キナーゼ(Itk)、白血球特異的タンパク質チロシンキナーゼ(Lck)、および膜貫通糖タンパク質受容体チロシンキナーゼ(c-Fms)に対するマルチチロシンキナーゼ阻害剤である。in vitroで、パゾパニブはVEGFR-2、KitおよびPDGFR- 受容体のリガンド誘発自己リン酸化を阻害した。in vivoで、パゾパニブは、マウスの肺におけるVEGF誘発VEGFR-2リン酸化、マウスモデルにおける血管新生、およびマウスにおけるいくつかのヒト腫瘍異種移植片の成長を阻害した。

#### 【0167】

パゾパニブは、腎細胞癌の治療に使用される。HER2陽性炎症性乳癌を含む乳癌、新生物性乳癌、子宮頸癌、固形腫瘍、再発した難治性急性骨髄性白血病、進行性腎癌、尿路上皮性膀胱癌、非小細胞肺癌、肝癌、多発性骨髄腫、前立腺癌、悪性神経膠腫、神経内分泌腫瘍、および転移性黒色腫の治療に対する臨床試験が承認または実施されている。

30

#### 【0168】

パゾパニブは、高レベルの低酸素状態を示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。別の実施形態において、パゾパニブは、高レベルのLDHを示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。

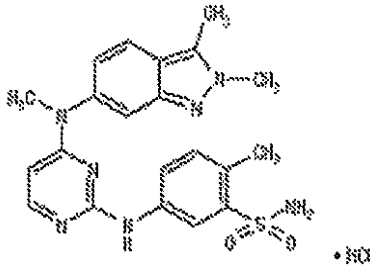
#### 【0169】

#### I. セジラニブ

40

セジラニブは、レセンチン(Recentin)(登録商標)の名称で市販されており、チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)である。セジラニブは塩酸塩として提供され、化学名は5-[[4-[(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)メチルアミノ]-2-ピリミジニル]アミノ]-2-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩である。これは、 $C_{21}N_7O_2S \cdot HCl$ の化学式および473.99の分子量を有する。セジラニブ塩酸塩は次の化学構造を有する：

## 【化 8】



## 【 0 1 7 0 】

10

セジラニブは、血管内皮成長因子受容体(VEGFR)-1、VEGFR-2、VEGFR-3、血小板由来成長因子受容体(PDGFR) および、線維芽細胞成長因子受容体(FGFR)1および3、サイトカイン受容体(Kit)、インターロイキン-2受容体誘導性T細胞キナーゼ(Itk)、白血球特異的タンパク質チロシンキナーゼ(Lck)、および膜貫通糖タンパク質受容体チロシンキナーゼ(c-Fms)に対するマルチチロシンキナーゼ阻害剤である。in vitroで、セジラニブはVEGFR-2、KitおよびPDGFR- 受容体のリガンド誘発自己リン酸化を阻害した。in vivoで、セジラニブは、マウスの肺においてVEGF誘発VEGFR-2リン酸化、マウスモデルにおける血管新生、およびマウスにおけるいくつかのヒト腫瘍異種移植片の成長を阻害した。

## 【 0 1 7 1 】

20

セジラニブは、腎細胞癌の治療に使用される。HER2陽性炎症性乳癌を含む乳癌、新生物性乳癌、子宮頸癌、固形腫瘍、再発した難治性急性骨髄性白血病、進行性腎癌、尿路上皮性膀胱癌、非小細胞肺癌、肝癌、多発性骨髄腫、前立腺癌、悪性神経膠腫、神経内分泌腫瘍、および転移性黒色腫の治療に対する臨床試験が承認または実施されている。

## 【 0 1 7 2 】

セジラニブは、高レベルの低酸素状態を示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。別の実施形態において、セジラニブは、高レベルのLDHを示す癌または腫瘍を有する患者に投与された場合に、疾患、例えば癌の治療における有効性がより高い。

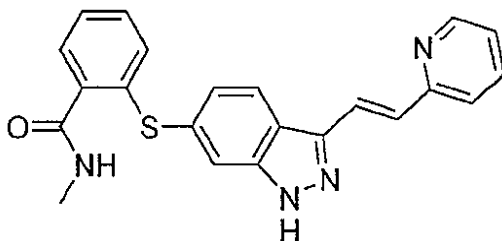
## 【 0 1 7 3 】

## J. アキシチニブ

30

アキシチニブ (AG013736としても知られる) は、チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)であり、N-メチル-2-[[3-[(E)-2-ピリジン-2-イルエテニル]-1H-インダゾール-6-イル]スルファニル]ベンズアミドの化学名、 $C_{22}H_{18}N_4OS$ の分子式および386.47 g/molの分子量を有する。アキシチニブは次の化学構造を有する：

## 【化 9】



40

## 【 0 1 7 4 】

アキシチニブは、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、血小板由来成長因子受容体(PDGFR)、およびcKIT(CD117)を含む多数の標的を阻害する。これは、異種移植モデルにおいて乳癌の成長を有意に阻害することが示されており、腎細胞癌(RCC)および数種の他の腫瘍タイプに対する試験において良好な結果を出している。

## 【 0 1 7 5 】

第II相臨床試験は、進行性膀胱癌に対するゲムシタビンとの併用化学療法において良好な応答を示した。しかしながら、Pfizerは、2009年1月30日に、この薬物の第III相臨床試験

50

により、ゲムシタピンと併用した場合に、ゲムシタピンを単独で使用した治療と比較して進行性膵癌に対する生存率の改善の証拠が示されなかったので、試験を停止したことを報告した。

【0176】

2010年におこなわれた、以前に治療された転移性腎細胞癌(mRCC)に対する第III相臨床試験により、ソラフェニブと比較した場合に、有意に延長された無増悪生存期間が示された。

【0177】

アキシチニブは、肝細胞癌、固形腫瘍、ペメトレキセド(pemetrexed)およびシスプラチンと併用した非扁平上皮非小細胞肺癌；悪性中皮腫、悪性胸膜中皮腫、転移性腎細胞癌を含む腎細胞癌、非小細胞肺癌および腺癌を含む肺癌においてパクリタキセル(paclitaxel)およびカルボプラチン(carboplatin)と併用して；転移性、再発性または原発性の切除不能な副腎皮質癌、副腎皮質新生物、鼻咽頭癌、軟部肉腫、大腸癌に対してFOLFOXまたはFOLFIRIと併用して、前立腺癌、黒色腫、膵癌、胃癌、乳癌に対してドセタキセルと組み合わせ、甲状腺癌、および急性骨髄性白血病(AML)または骨髄異形性症候群の治療に対する臨床試験において研究されているか、または研究の承認を受けている。

10

【0178】

K. 投与量および投与方式

投与技術および投与量は、化合物のタイプ（例えば、化学化合物、抗体、アンチセンス、または核酸ベクター）により異なり、当業者に周知であり、容易に決定されるものである。

20

【0179】

本発明の治療化合物は、製薬上許容される希釈剤、担体、または賦形剤と共に、単位剤形として投与することができる。投与は、非経口、静脈内、皮下、経口、または羊水中への直接注入による局所投与であってよい。薬剤の投与は協力して働く多くの人々により実施することができる。薬剤の投与には、例えば、被験体に投与されるべき薬剤を処方することおよび/または直接または他者を介して、特定の薬剤を、自己送達（例えば、経口送達、皮下送達、中心ラインからの静脈内送達等による）；または訓練された専門家による送達（例えば静脈内送達、筋肉内送達、腫瘍内送達等）のいずれかにより服薬するための指示を提供することが含まれる。

30

【0180】

組成物は、経口投与のための丸剤、錠剤、カプセル剤、液剤、もしくは持続放出錠剤；または静脈内、皮下もしくは非経口投与のための液体；または局所投与のためのポリマーもしくは他の持続放出媒体の形態であり得る。

【0181】

製剤を製造するための当業者に周知の方法は、例えば、"Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (20th ed., ed. A. R. Gennaro, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa.)に記載されている。非経口投与のための製剤は、例えば、賦形剤、無菌水、生理食塩水、ポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール、植物起源の油、または水素化ナフタレンを含有してもよい。生体適合性、生物分解性のラクチドポリマー、ラクチド/グリコリドコポリマー、またはポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーを化合物の放出を制御するために使用してもよい。ナノ粒子製剤（例えば、生物分解性ナノ粒子、固体脂質ナノ粒子、リボソーム）を、化合物の体内分布を制御するために使用してもよい。他の有用であり得る非経口送達系としては、エチレン-酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み型注入システム、およびリボソームが挙げられる。製剤における化合物の濃度は、投与される薬物の投与量および投与経路を含む多くの要因に依存して変化する。

40

【0182】

化合物は、場合により、無毒の酸付加塩などの製薬上許容される塩または製薬工業において通常使用される金属錯体として投与してもよい。酸付加塩の例としては、酢酸、乳酸

50

、パモ酸、マレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、安息香酸、パルミチン酸、スベリン酸、サリチル酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、またはトリフルオロ酢酸等などの有機酸；タンニン酸、カルボキシメチルセルロース等などの高分子酸；ならびに塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等などの無機酸の塩が挙げられる。金属錯体としては、亜鉛、鉄等が挙げられる。

【0183】

経口使用のための製剤としては、無毒の製薬上許容される賦形剤との混合物中に活性成分を含有する錠剤が挙げられる。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤またはフィラー（例えば、スクロースおよびソルビトール）、平滑剤、滑剤、および粘着防止剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、水素化植物油、またはタルク）であり得る。

10

【0184】

経口使用のための製剤は、咀嚼錠として、または硬ゼラチンカプセル（その中で活性成分が不活性固体希釈剤と混合されている）として、または軟ゼラチンカプセル（その中で活性成分が水または油媒体と混合されている）として提供してもよい。

【0185】

化合物を投与する投与量およびタイミングは、被験体の総合的な健康状態および疾患、例えば癌の症状の重篤度を含む種々の臨床的要因に依存する。一般に、腫瘍が検出されると、治療または腫瘍のさらなる進行の防止のために薬剤の投与を使用する。治療は、1~100日、より好ましくは1~60日、最も好ましくは1~20日の範囲の期間に渡って、または腫瘍の寛解までおこなうことができる。多くの化学療法剤、特に長い半減期を有する薬剤は毎日投与されないと理解される。したがって、薬剤は毎日投与しなくても連続的に存在することが可能である。投与量はそれぞれの化合物および状態の重篤度により異なる。投与量は定常状態の血清濃度を達成するように用量設定することができる。投与は用量制限毒性が存在する場合には投与の中断または投与量の減少が可能である。

20

【0186】

III. 本発明の方法

本発明は、腫瘍における低酸素レベルを測定することにより、選択された薬剤による治療に有利に応答する可能性が高い被験体を識別する方法を提供する。低酸素レベルの測定は、腫瘍における低酸素レベルの1つ以上の指標の存在について、腫瘍組織内のマーカーを直接見ることまたは被験体から得た周辺サンプル（例えば、血液、血清、血漿、リンパ液、尿、脳脊髄液などの体液、または糞便）におけるマーカーを見ることのいずれかによりおこなう。

30

【0187】

分析される具体的な被験体サンプルは、例えば、腫瘍部位に依存する。低酸素状態は腫瘍における血管新生を誘導し、その結果漏出性の血管をもたらし、それが循環におけるマーカーの存在につながる。さらに腫瘍の成長および低酸素状態は典型的には壊死および細胞破壊を伴い、その結果、細胞物質が他の体液または排泄物中にもたらされる。これらの容易に入手できる被験体サンプルにより、治療前および治療の経過中に低酸素マーカーの有無について被験体をモニターすることが可能になる。

40

【0188】

生検は癌の診断の目的で通常おこなわれており、固形癌はさらに化学療法の開始の前に切除されることが多く、これも低酸素レベルを測定するための分析に使用することができる。生検サンプルおよび切除された腫瘍サンプルは、典型的には、少なくともいくつかの腫瘍に隣接する正常組織を含み、これを対照として使用することができる。本発明の一実施形態において、モジュレートされたレベルの低酸素状態は、高レベルの低酸素状態である。本発明の一実施形態において、モジュレートされたレベルの低酸素状態は高レベルのLDHである。

【0189】

一実施形態において、低酸素レベルは、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされ

50

るポリペプチドのレベルを検出すること、または画像法などの1種以上の方法を使用することにより測定する。一実施形態において、低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドは、乳酸脱水素酵素(LDH)の少なくとも1種のアイソフォームまたはサブユニット、低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームまたはサブユニット、血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)、ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、およびオルニチン脱炭酸酵素(ODC)である。一実施形態において、LDHのアイソフォームまたはサブユニットは、LDHH、LDH5、LDH4、LDH3、LDH2、LDH1またはLDHM、またはそれらの任意の組合せである。別の実施形態において、LDHのアイソフォームまたはサブユニットはLDH5である。別の実施形態において、低酸素レベルは2種以上のLDHの形態の比、例えばLDH5:LDH1の比を測定することにより決定される。別の実施形態において、HIFのアイソフォームは、HIF-1、HIF-1、HIF-2、およびHIF-2である。別の実施形態において、VEGFの血管新生促進アイソフォームは、VEGF-Aスプライス変異型の任意の1種またはその組合せである。低酸素領域に局在するプロドラッグ(例えば、EF5、ピモニダゾール等)に対する抗体も低酸素状態を検出するために使用することができる。腫瘍の大きさも低酸素レベルと相関する可能性がある。低酸素レベルはPETスキャンによっても測定することができる。腫瘍における血流を測定する機能的画像法を組織における低酸素状態の指標として使用することができる。センサーを腫瘍の中に挿入することによる低酸素状態の直接測定もおこなうことができる。

10

20

30

40

50

#### 【0190】

低酸素マーカーのタンパク質レベルもしくは活性レベル、または低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドを検出する方法は当業者に周知である。低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドに対する抗体および低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドの検出のためのキットは多くの商業的供給者から購入することができる。あるいは、当業者に公知の通常の方法(例えば、動物の免疫化、ファージディスプレイ等)を用いて、1種以上の低酸素状態によりモジュレートされるポリペプチドまたはそのサブユニットもしくはアイソフォームに対する抗体を作り、特徴づけることが可能である。抗体は、ELISA、RIAまたは他のイムノアッセイ法、好ましくは体液のサンプルまたはホモジナイズされた固体サンプルにおけるタンパク質の定量的検出のための自動化された方法を用いて、低酸素レベルの検出のために使用することができる。あるいは、腫瘍サンプルおよび組織切片に対して免疫組織化学的方法を使用することができる。定性的採点法および染色を検出するスキャン法は当業者に公知である。定性的採点法を使用する場合、2人の独立した、盲検による技術者、病理医、または他の熟練した個人がそれぞれのサンプルを分析し、その際に採点における何らかの有意な不一致を解決するための特定の方法(例えば第三者による組織サンプルの再調査)を有することが好ましい。LDHを含む多くの低酸素マーカーは酵素である。酵素活性を、例えばゲルアッセイを用いて、全体としてまたは個々のアイソフォームについてアッセイすることが可能である。

#### 【0191】

あるいは、核酸に基づく低酸素レベルの検出方法も当業者に周知である。定量的逆転写リアルタイム(rt)PCRのためのプライマーおよびプローブを設計する方法は当業者に公知である。RNAレベルを検出するためのノーザンブロットをおこなう方法は当業者に公知である。核酸検出法は、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)およびin situ PCRも含み得る。定性的採点法および染色を検出するスキャン法は当業者に公知である。

#### 【0192】

別の態様において、本発明は、被験体が以前に高レベルの低酸素状態を有することを見いだされていた場合の、抗癌剤による治療に適した被験体の事前選択の方法を提供する。また、本発明は、被験体から得たサンプルの高レベルの低酸素状態に関する評価の結果を査定することによる、薬剤による治療に適した被験体の事前選択の方法を提供する。

#### 【0193】

このような決定は被験体の腫瘍の低酸素レベルのカルテ審査に基づいておこなうことが

できる。選択基準は、癌のタイプ、薬剤による特定の治療レジメン、および癌のタイプにより異なる死に至るまでの治療成績または有意義な追跡調査期間に渡る治療成績（例えば予後不良の転移性または難治性癌は数週間から数か月の追跡調査を必要とするが、予後のより良好な癌は好ましくは数か月から数年の被験体の追跡調査期間を有する）に関する入手可能な情報を含み得る。生存に関する情報に加えて、入手可能な場合には、生活の質、副作用に関する情報、および他の関連する情報を考慮することができる。除外基準には、低酸素状態によりモジュレートされるペプチドのレベルを変化させる可能性がある他の疾患または状態（例えば心臓または血管の虚血性疾患、血行不良、糖尿病、黄斑変性、最近の脳卒中、または他の虚血性事象もしくは状態）の存在が含まれる。他の除外基準は、入手可能なサンプルおよび患者の集団、例えば特定の薬剤による以前の治療に基づいて選択することができる。

10

#### 【0194】

被験体を種々の基準に基づいて群に分類することが可能である。薬剤により治療されたが低酸素マーカーを測定されなかった被験体を、被験体における低酸素レベルに基づいて選択されていない治療集団における薬剤の有効性を理解するための階層化されていない対照群として使用することができる。あるいは、研究において分析された集団を、階層化されていない集団を薬剤への応答について分析した歴史的対照サンプルと比較することができる。

#### 【0195】

低酸素レベルを得た被験体を、高レベルの低酸素状態を有する群および低レベルの低酸素状態を有する群、ならびに被験体の分布に依存して、場合により中レベルの低酸素状態を有する被験体の群の、2以上の群に分割することができる。被験体およびサンプルは、分析のために、他の群、例えば、生存期間、薬剤による治療レジメン、癌のタイプ、以前の失敗した治療等に分割することも可能であると理解される。好ましくは、被験体のそれぞれにおいて同じ低酸素マーカー、例えば、乳酸脱水素酵素(LDH)または低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームまたはサブユニット；血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、または3；GLUT-1、GLUT-2、ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、およびオルニチン脱炭酸酵素(ODC)を測定する。腫瘍の大きさも低酸素レベルと相関するマーカーとすることができる。低酸素レベルのマーカーはPETスキャンにより測定することも可能である。低酸素レベルはPETスキャンにより測定することも可能である。さらに、同じタイプの被験体サンプル、例えば、血液、血清、リンパ液、腫瘍組織等を、低酸素レベルのマーカーの存在について試験することが好ましい。低酸素レベルは、定量的、半定量的、または定性的免疫組織化学的方法、免疫アッセイ（例えば、ELISAアッセイ）；逆転写PCRアッセイ、特に定量的PCR法、例えば、リアルタイムPCR；ノーザンブロットアッセイ、酵素活性アッセイ（例えば、乳酸脱水素酵素活性について、キナーゼ活性について）；およびin situハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)アッセイ）を用いて、腫瘍サンプルにおいて直接測定することができることが理解される。低酸素領域に局在するプロドラッグ（例えば、EF5、ピモニダゾール等）に対する抗体も低酸素状態を検出するために使用することができる。腫瘍における血流を測定する機能的画像法を組織における低酸素状態の指標として使用することができる。センサーを腫瘍の中に挿入することにより低酸素状態の直接測定を実施することができる。低酸素領域に局在するプロドラッグ（例えば、EF5、ピモニダゾール等）に対する抗体も低酸素状態を検出するためのマーカーとして使用することができる。腫瘍における血流を測定する機能的画像法を組織における低酸素マーカーとして使用することができる。低酸素状態の直接測定を実施して、センサーを腫瘍の中に挿入することにより低酸素マーカーを提供することができる。ここでも、特に定量的評価方法を使用する場合には、すべてのサンプルに対して同じ低酸素マーカーのレベルの測定方法を使用することが好ましい。

20

30

40

#### 【0196】

低酸素レベルに基づく被験体の治療成績を、2つの群の間で治療成績が異なるかどうか

50

を決定するために分析することができる。治療成績はさらに、その薬剤により治療された階層化されていない群と比較することもできる。統計的分析および統計的有意性の決定の方法は当業者に公知である。分析により、高レベルの低酸素状態を有する被験体は、低レベルの低酸素状態を有する被験体と比較して、より良好な応答、例えば、失敗までの時間の長さ、より長い生存期間、より良い生活の質、腫瘍の大きさの減少、より良い薬剤の耐容性等のうちの1つ以上を有することが証明されている。

#### 【0197】

別の態様において、本発明は、被験体が高レベルの低酸素状態を有することが以前に見いだされている場合の、選択された薬剤による治療に適した被験体の事前選択の方法を提供する。また、本発明は、被験体から得たサンプルのモジュレートされたレベルの低酸素状態に関する評価の結果を査定することによる、選択された薬剤による治療に適した被験体の事前選択の方法であって、ここで、被験体が高レベルの低酸素状態を有することが見いだされている、前記方法を提供する。このような決定は歴史的サンプルにおいて観察された低酸素レベルに基づいておこなうことができる。治療中の被験体から採取したサンプルを用いる分析をおこなって、被験体の治療中に評価されたマーカーに基づく腫瘍の低酸素レベルに基づいて、選択された薬剤の癌治療に対する有効性を決定することができる。選択基準は、癌のタイプ、選択された薬剤による特定の治療レジメン、および癌のタイプにより異なる死に至るまでの治療成績または有意な追跡調査期間に渡る治療成績（例えば予後不良の転移性または難治性癌は数週間から数か月の追跡調査を必要とするが、予後のより良好な癌は好ましくは数か月から数年の被験体の追跡調査期間を有する）に関する入手可能な情報である。生存に関する情報に加えて、入手可能な場合には、生活の質、副作用に関する情報、および他の関連する情報を考慮する。除外基準には、低酸素状態によりモジュレートされるペプチドのレベルを変化させる可能性がある他の疾患または状態（例えば心臓または血管の虚血性疾患、血行不良、糖尿病、黄斑変性、最近の脳卒中、または他の虚血性事象もしくは状態）の存在が含まれる。他の除外基準は、入手可能なサンプルおよび患者の集団、例えば特定の薬剤による以前の治療に基づいて選択することができる。

#### 【0198】

サンプルを低酸素レベルについて分析することができる。好ましくは、すべてのサンプルは同じタイプ（1種または複数種）、例えば、血液、血漿、リンパ液、腫瘍組織である。被験体サンプルの入手可能性に依存して、分析は2種（またはそれ以上）のタイプの被験体サンプル、例えば血清および腫瘍組織を用いておこなうことができる。十分な材料が入手可能である場合には、種々の部分の腫瘍組織、例えば、壊死性コアに隣接する、腫瘍の中心の、腫瘍脈管構造に隣接するまたは腫瘍脈管構造を含む、正常組織に隣接する等の部分を分析することも可能である。それぞれの被験体において1種以上の低酸素マーカー、例えば、乳酸脱水素酵素(LDH)または低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームまたはサブユニット；血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、または3；GLUT-1、GLUT-2、ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、およびオルニチン脱炭酸酵素(ODC)を測定することが可能である。マーカーの酵素的アッセイをおこなうことができる。腫瘍の大きさも低酸素レベルと相関するマーカーとすることができる。低酸素レベルのマーカーはPETスキャンにより測定することも可能である。低酸素領域に局在するプロドラッグ（例えば、EF5、ピモニダゾール等）に対する抗体も低酸素状態を検出するためのマーカーとして使用することができる。腫瘍における血流を測定する機能的画像法を、組織における低酸素マーカーとして使用することができる。センサーを腫瘍の中に挿入することにより低酸素状態の直接測定を実施して、低酸素マーカーを提供することができる。さらに、同じタイプの被験体サンプル、例えば、血液、血清、リンパ液、腫瘍組織等を、低酸素レベルに関するマーカーの存在について試験することが好ましい。低酸素レベルは、定量的、半定量的、または定性的免疫組織化学的方法、免疫アッセイ（例えば、ELISAアッセイ）；逆転写PCRアッセイ、特に定量的PCR法、例えば、リアルタイムPCR；ノーザンブロットアッセイ、

10

20

30

40

50

酵素活性アッセイ（例えば、乳酸脱水素酵素活性について、キナーゼ活性について）；およびin situハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)アッセイ）を用いて、腫瘍サンプルにおいて直接測定することができることが理解される。ここでも、特に定量的評価方法を使用する場合には、すべてのサンプルに対して同じ低酸素マーカーのレベルの測定方法を使用することが好ましい。

【0199】

別の態様において、本発明は高レベルの低酸素状態を有する被験体においてベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤により癌を治療する方法を提供する。該方法は、癌を有するか癌に罹りやすく、さらに低レベルの低酸素状態を有する被験体に、癌を治療するためにベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤を投与しないことを含む。他の方法は、癌を有するか癌にかかりやすい被験体にベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤および少なくとも1種の化学療法剤を投与することにより癌を治療することを含む。ある実施形態において、被験体は以前に化学療法剤により治療されている。

10

【0200】

他の方法は、被験体が高レベルの低酸素状態を有することが以前に見いだされている場合に、被験体に有効量のベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤を処方することにより癌を有する被験体を治療する方法を含む。本明細書において使用される場合、用語「処方する」は特定の薬剤（1種または複数種）を被験体に投与するように示すことであると理解される。さらに、本発明は、被験体がモジュレートされたレベルの低酸素状態を有することが以前に見いだされている場合に、被験体に治療上有効量のベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤を含む組成物を投与することにより癌を有する被験体を効果的に治療する可能性を増大させる方法を含む。

20

30

【0201】

本発明の方法を用いて治療または予防し得る癌としては、例えば、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病(単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原性癌、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性(顆粒球性)白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、異常増殖的变化(異形成および化生)、胎生期癌、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮性癌、赤白血病、食道癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、本態性血小板血症、ユーイング腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞腫瘍、神経膠腫、H鎖病、血管芽腫、肝癌、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫(ホジキンおよび非ホジキン)、膀胱、乳、結腸、肺、卵巣、脾臓、前立腺、皮膚、および子宮の悪性腫瘍および増殖過剰障害、T細胞またはB細胞起源のリンパ性腫瘍、白血病、リンパ腫、髓様癌、髓芽腫、黒色腫、髓膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、非小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、脾癌、乳頭状腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、セミノーマ、皮膚癌、小細胞肺癌、固形腫瘍(癌腫および肉腫)、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、精巣癌、子宮癌、およびウィルムス腫瘍が挙げられる。他の癌としては、原発癌、転移癌、中咽頭癌、下咽頭癌、肝

40

50

癌、胆嚢癌、小腸癌、尿路癌、腎癌、尿路上皮癌、女性生殖器癌、子宮癌、妊娠性絨毛疾患、男性生殖器癌、精嚢癌、精巣癌、胚細胞腫瘍、内分泌腺腫瘍、甲状腺癌、副腎癌、および脳下垂体腺癌、血管腫、骨および軟部組織から生じる肉腫、カボジ肉腫、神経癌、眼癌、および髄膜癌、神経膠芽腫、神経腫、シュワン腫、白血病などの造血器悪性腫瘍から生じる固形腫瘍、転移性黒色腫、再発性または持続性の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌、消化管間質腫瘍、大腸癌、胃癌、黒色腫、多型性膠芽腫、非扁平上皮非小細胞肺癌、悪性神経膠腫、上皮性卵巣癌、原発性腹膜漿液性癌、転移性肝癌、神経内分泌癌、難治性悪性腫瘍、トリプルネガティブ乳癌、HER2増幅乳癌、頭頸部扁平上皮癌(SCCHN)、鼻咽頭癌、口腔癌、胆道癌、肝細胞癌、非髄様甲状腺癌、再発性多型性膠芽腫、神経線維腫症1型、CNS癌、脂肪肉腫；平滑筋肉腫；唾液腺癌；粘膜黒色腫；末端黒子型黒色腫、傍神経節腫、および褐色細胞腫が挙げられる。

10

#### 【0202】

癌などの複合病の診断および治療は単一の個人、試験、薬剤、または介入によってはおこなわれないことが理解される。例えば、被験体はプライマリーケアの医師に会って懸念を示して腫瘍医を紹介され、この腫瘍医が要求した試験を、放射線医師、放射線医学技術者、物理学者、瀉血専門医、病理医、研究室技術者、ならびに放射線腫瘍医、臨床腫瘍医、および腫瘍外科医を含むがこれらに限定されない多くの個人のいずれかが設計、実施、および分析する。癌と診断された被験体に対する薬剤の選択、投薬、および投与は、放射線医師、放射線医学技術者、物理学者、病理医、点滴をおこなう看護師、薬剤師、ならびに放射線腫瘍医、臨床腫瘍医、および腫瘍外科医を含むがこれらに限定されない多くの個人のいずれかにより実施されるであろう。したがって、本発明の表現の範囲内で、ある被験体が特定のレベルの低酸素状態を有することの確認は、試験の実施および特定のレベルの低酸素状態を有する被験体を示す結果の観察；被験体の試験結果の精査およびその被験体が特定のレベルの低酸素状態を有することの確認；その被験体が特定のレベルの低酸素状態を有することを述べた被験体に関する文書の精査および例えば身分証明書、病院プレスレット、被験体の同一性を確認するために被験体に氏名および/または他の個人情報を探ねて被験体の同一性を確認することにより、その被験体が文書において論じられている者であることを確認することを含むがこれらに限定されない、多くの行為のいずれかを含み得ると理解される。

20

#### 【0203】

同様に、薬剤の投与は、協力して働く多くの人々により実施され得る。薬剤の投与には、例えば、被験体に投与されるべき薬剤を処方することおよび/または直接または他者を介して、特定の薬剤を、自己送達（例えば、経口送達、皮下送達、中心ラインからの静脈内送達等による）；または訓練された専門家による送達（例えば、静脈内送達、筋肉内送達、腫瘍内送達等）のいずれかにより服薬するための指示を提供することが含まれる。

30

#### 【0204】

上で広く論じた通り、用語「投与する」または「投与」は、被験体の全身または被験体の特定の領域（内部または表面上）に医薬組成物または薬剤を送達する任意の方法を含む。本発明のある実施形態において、薬剤は、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、鼻腔内、経口、経皮、または粘膜投与される。好ましい実施形態において、薬剤は静脈内投与される。薬剤の投与は、協力して働く多くの人々により実施され得る。薬剤の投与には、例えば、被験体に投与されるべき薬剤を処方することおよび/または直接または他者を介して、特定の薬剤を、自己送達（例えば、経口送達、皮下送達、中心ラインからの静脈内送達等による）；または訓練された専門家による送達（例えば静脈内送達、筋肉内送達、腫瘍内送達等）のいずれかにより服薬するための指示を提供することが含まれる。

40

#### 【0205】

#### IV. 本発明のキット

本発明はまた、本発明の方法を実施するためのキットを提供する。例えば、キットは、ベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬

50

剤、および選択された薬剤を高レベルの低酸素状態を有する癌を有する被験体に投与するための説明書を含むことができる。別の実施形態において、被験体は高レベルの乳酸脱水素酵素(LHD)を示す癌を有する。一実施形態において、説明書はベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤が第二選択療法であると規定する。別の実施形態において、本発明のキットは被験体から得たサンプルにおけるLDHレベルを測定するための試薬を含み得る。

#### 【実施例】

#### 【0206】

#### 実施例1 - 低酸素レベルに基づく、選択された薬剤による治療に適した被験体の選択

被験体は、画像法、免疫組織化学、血液学的分析、および身体診察を含む一連の臨床的に認められた診断基準に基づいて癌と診断される。免疫組織化学的分析には、生検サンプルにおける1種以上の低酸素マーカーの存在に関する染色が含まれる。さらに、またはそれに代えて、血清サンプルを1種以上の低酸素マーカーの存在に関して試験する。

#### 【0207】

被験体が血清においておよび/または腫瘍において高レベルの低酸素マーカーを有することを確認する。該被験体を、高レベルの低酸素マーカーを有する被験体における癌の治療に有効であることが知られている薬剤による治療に選択する。該被験体をベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤により治療して、治療への応答ならびに副作用の存在をモニターする。治療は、被験体、治療する医師、介護者、および/または他の資格のある個人が決定して、十分な耐容性が得られ、被験体に対する利益が観察される限り長く続ける。

#### 【0208】

#### 実施例2 - 低酸素レベルに基づく、選択された薬剤により治療すべきでない被験体の選択

被験体は、画像法、免疫組織化学、血液学的分析、および身体診察を含む一連の臨床的に認められた診断基準に基づいて癌と診断される。免疫組織化学的分析には、生検サンプルにおける1種以上の低酸素マーカーの存在に関する染色が含まれる。さらに、またはそれに代えて、血清サンプルを1種以上の低酸素マーカーの存在に関して試験する。

#### 【0209】

被験体が血清においておよび/または腫瘍において低レベルの低酸素マーカーを有することを確認する。高レベルの低酸素マーカーを有する被験体における癌の治療に有効であることが知られているベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤を含まない治療レジメンを該被験体に選択する。

#### 【0210】

#### 実施例3 - カルテ審査に基づく治療成績の特性評価

被験体の治療中に評価したマーカーに基づく腫瘍の低酸素レベルに基づいて癌治療に対するベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤の有効性を決定するためにカルテ審査分析をおこなう。選択基準は、癌のタイプ、選択された薬剤による特定の治療レジメン、および癌のタイプにより異なる有意な追跡調査期間に渡る治療成績(例えば予後不良の転移性または難治性癌は数週間から数か月の追跡調査(例えば、死まで、腫瘍の進行まで、新しい治療的介入の投与まで)を必要とするが、予後のより良好な癌は好ましくは数か月から数年の被験体の追跡調査期間(例えば、腫瘍の進行まで、新しい治療的介入の投与まで、任意の終了点まで)を有する)に関する入手可能な情報を含み得る。生存に関する情報に加えて、入手可能な場合には、生活の質、副作用に関する情報、および他の関連する情報を考慮する。除外基準には、低酸素状態によりモジュレートされるペプチドのレベルを変化させる可能性がある他の疾患または状態(例えば心臓または血管の虚血性疾患、血行不良、糖尿病、黄斑変性、最近の脳卒中

10

20

30

40

50

、最近の手術、または他の虚血性事象もしくは状態)の存在が含まれる。他の除外基準は、入手可能なサンプルおよび患者の集団、例えば特定の薬剤による以前の治療に基づいて選択することができる。

#### 【0211】

被験体を種々の基準に基づいて群に分類することが可能である。ベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤により治療されたが低酸素マーカーを測定されなかった被験体を、被験体/腫瘍における低酸素レベルに基づいて選択されていない治療集団における選択された薬剤の有効性を理解するための階層化されていない対照群として使用することができる。あるいは、低酸素レベル(例えば、LDHマーカーレベル)に関する研究において分析される集団を、階層化されていない集団を薬物への応答について分析した歴史的対照サンプルと比較することができる。

#### 【0212】

カルテ記録において低酸素レベルが入手可能である被験体を、高レベルの低酸素状態を有する群および低レベルの低酸素状態を有する群、ならびに被験体の分布に依存して、場合により中レベルの低酸素状態を有する被験体の群の、2以上の群に分割する。被験体およびサンプルは、分析のために、例えば、生存期間、選択された薬剤による治療レジメン、癌のタイプ、以前の失敗した治療等の他の群に分割することも可能であることが理解される。好ましくは、被験体のそれぞれにおいて同じ低酸素マーカー(単数または複数)、例えば、乳酸脱水素酵素(LDH)または低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームまたはサブユニット;血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、または3;ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、およびオルニチン脱炭酸酵素(ODC)を測定する。低酸素領域に局在するプロドラッグ(例えば、EF5、ピモニダゾール等)に対する抗体も低酸素マーカーとなり得る。腫瘍における血流を測定する機能的画像法を組織における低酸素マーカーとして使用することができる。低酸素状態の直接測定をマーカーとすることができ、これはセンサーを腫瘍の中に挿入することにより実施することができる。腫瘍の大きさも低酸素レベルと相関するマーカーとすることができる。さらに、同じタイプの被験体サンプル、例えば、血液、血清、リンパ液、腫瘍組織等を、低酸素レベルのマーカーの存在について試験することが好ましい。低酸素レベルは、定量的、半定量的、または定性的免疫組織化学的方法、免疫アッセイ(例えば、ELISAアッセイ);逆転写PCRアッセイ、特に定量的PCR法、例えば、リアルタイムPCR;ノーザンブロットアッセイ、酵素活性アッセイ(例えば、乳酸脱水素酵素活性について、キナーゼ活性について);およびin situハイブリダイゼーションアッセイ(例えば、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)アッセイ)を用いて、腫瘍サンプルにおいて直接測定することができることが理解される。低酸素領域に局在するプロドラッグ(例えば、EF5、ピモニダゾール等)に対する抗体も低酸素状態を検出するために使用することができる。PETスキャンも低酸素状態を検出するために使用することができる。腫瘍における血流を測定する機能的画像法を組織における低酸素状態の指標として使用することができる。センサーを腫瘍の中に挿入することにより低酸素状態の直接測定を実施することができる。腫瘍の大きさも低酸素マーカーとすることができる。ここでも、特に定量的評価方法を使用する場合には、すべてのサンプルに対して同じ低酸素マーカーのレベルの測定方法を使用することが好ましい。

#### 【0213】

低酸素レベルに基づいて被験体の治療成績を分析して、2つの群の間で治療成績が異なるかどうかを決定する。治療成績はさらに、ベバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤により治療された階層化されていない群と比較することもできる。統計的分析および統計的有意性の決定の方法は当業者に公知である。選択された薬剤に関して、分析により、高レベルの低酸素状態を有する被験体が、低レベルの低酸素状態を有する被験体と比較して、より良好な応答、例えば、失敗までの時

間の長さ、より長い生存期間、より良い生活の質、腫瘍の大きさの減少、選択された薬剤のより良い耐容性等のうちの1つ以上を有すること、およびこのような薬剤を高レベルの低酸素マーカーを有する被験体において優先的に使用するべきであることが証明される。

#### 【0214】

#### 実施例4 - 歴史的サンプルに基づく治療成績の特性評価

治療中に被験体から採取したサンプルを用いる分析をおこなって、被験体の治療前および/または治療中に評価されたマーカーに基づく腫瘍の低酸素レベルに基づいて癌治療に対するペバシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤の有効性を決定する。選択基準は、癌のタイプ、選択された薬剤による特定の治療レジメン、および癌のタイプにより異なる有意義な追跡調査期間に渡る治療成績（例えば予後不良の転移性または難治性癌は数週間から数か月の追跡調査（例えば、死まで、腫瘍の進行まで、新しい治療的介入の投与まで）を必要とするが、予後のより良好な癌は好ましくは数か月から数年の被験体の追跡調査（例えば、腫瘍の進行まで、新しい治療的介入の投与まで、任意の終了点まで）を必要とする）に関する入手可能な情報を含み得る。生存に関する情報に加えて、入手可能な場合には、生活の質、副作用に関する情報、および他の関連する情報を考慮する。除外基準には、低酸素状態によりモジュレートされるペプチドのレベルを変化させる可能性がある他の疾患または状態（例えば心臓または血管の虚血性疾患、血行不良、糖尿病、黄斑変性、最近の脳卒中、または他の虚血性事象もしくは状態）の存在が含まれる。他の除外基準は、入手可能なサンプルおよび患者の集団、例えば特定の薬剤による以前の治療に基づいて選択することができる。

#### 【0215】

サンプルを低酸素レベルについて分析する。好ましくは、すべてのサンプルは同じタイプ（1種または複数種）、例えば、血液、血漿、リンパ液、尿、腫瘍組織である。被験体サンプルの入手可能性に依存して、分析は2種（またはそれ以上）のタイプの被験体サンプル、例えば血清および腫瘍組織を用いておこなうことができる。十分な材料が入手可能である場合には、種々の部分の腫瘍組織、例えば、壊死性コアに隣接する、腫瘍の中心の、腫瘍脈管構造に隣接するまたは腫瘍脈管構造を含む、正常組織に隣接する等の部分を分析することも可能である。それぞれの被験体において1種以上の低酸素マーカー、例えば、乳酸脱水素酵素(LDH)または低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームまたはサブユニット；血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化VEGF受容体(pKDR)1、2、または3、ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、およびオルニチン脱炭酸酵素(ODC)、腫瘍の大きさを測定する。低酸素領域に局在するプロドラッグ（例えば、EF5、ピモニダゾール等）に対する抗体も低酸素マーカーとすることができる。腫瘍における血流を測定する機能的画像法を、組織における低酸素マーカーとして使用することができる。低酸素状態の直接測定をマーカーとすることができ、これはセンサーを腫瘍の中に挿入することにより実施することができる。腫瘍の大きさも低酸素と相関するマーカーとなり得る。また、同じタイプの被験体サンプル、例えば、血液、血清、リンパ液、尿、腫瘍組織等を、低酸素レベルに関するマーカーの存在について試験することが好ましい。低酸素レベルは、定量的、半定量的、または定性的免疫組織化学的方法、免疫アッセイ（例えば、ELISAアッセイ）；逆転写PCRアッセイ、特に定量的PCR法、例えば、リアルタイムPCR；ノーザンブロットアッセイ、酵素活性アッセイ（例えば、乳酸脱水素酵素活性について、キナーゼ活性について）；およびin situハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)アッセイ）を用いて、腫瘍サンプルにおいて直接測定することができることが理解される。低酸素領域に局在するプロドラッグ（例えば、EF5、ピモニダゾール等）に対する抗体も低酸素状態を検出するために使用することができる。PETスキャンを、低酸素状態を検出するために使用することができる。腫瘍における血流を測定する機能的画像法を、組織における低酸素状態の指標として使用することができる。低酸素状態の直接測定を、センサーを腫瘍の中に挿入することにより実施することができる。腫瘍の大きさもまた低酸素マ-

カーとすることができる。ここでも、特に定量的評価方法を使用する場合には、すべてのサンプルにおいて同じ方法を用いて、低酸素マーカーのレベルを測定する同じ方法を決定することが好ましい。

#### 【0216】

被験体を、高レベルの低酸素状態を有する群および低レベルの低酸素状態を有する群、ならびに被験体の分布に依存して、場合により中レベルの低酸素状態を有する被験体の群の2以上の群に分割する。被験体およびサンプルは、分析のために、例えば、生存期間、ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤による治療レジメン；癌のタイプ、以前の失敗した治療等の他の群に分割することも可能であることが理解される。

10

#### 【0217】

低酸素レベルに基づく被験体の治療成績を、2つの群の間で治療成績が異なるかどうかを決定するために分析する。治療成績はさらに、ベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤により治療された階層化されていない群、例えば別の研究により提供される歴史的群と比較することができる。統計的分析および統計的有意性の決定の方法は当業者に公知である。選択された薬剤に関して、分析により、高レベルの低酸素状態を有する被験体が、低レベルの低酸素状態を有する被験体と比較して、より良好な応答、例えば、失敗までの時間の長さ、より長い生存期間、より良い生活の質、腫瘍の大きさの減少、選択された薬剤のより良い耐容性、無増悪期間の遅延等のうちの1つ以上を有すること、およびこのような薬剤を高レベルの低酸素マーカーを有する被験体において優先的に使用するべきであることが証明される。

20

#### 【0218】

実施例5 - モジュレートされたレベルの低酸素状態を有する被験体における抗癌剤の改善された有効性を証明するための試験

固形腫瘍と診断された被験体を、固形腫瘍、好ましくは同じ組織起源（例えば、乳、前立腺、肺、肝臓、脳、大腸等）の腫瘍の治療におけるベバシズマブ、ガネテスビブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤の有効性を測定するための研究に採用する。選択基準には、固形腫瘍の存在、および手術から30日以上たっていること、およびすべての切開が完全に閉じていることが含まれる。除外基準には、心臓または血管の虚血性疾患、血行不良、糖尿病、黄斑変性、最近の脳卒中、または他の虚血性事象もしくは状態を含む虚血関連疾患または障害の存在；または試験の期間中に計画されている手術が含まれる。血液および腫瘍サンプルを採取して、1種以上の低酸素マーカー、例えば、乳酸脱水素酵素(LDH)または低酸素誘導因子(HIF)の少なくとも1種のアイソフォームまたはサブユニット；血管内皮成長因子(VEGF)の少なくとも1種の血管新生促進型、リン酸化V EGF受容体(pKDR)1、2、または3；ニューロピリン1(NRP-1)、ピルビン酸デヒドロキナーゼ(PDH-K)、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)、腫瘍の大きさのレベルを測定することにより低酸素レベルを分析する。低酸素領域に局在するプロドラッグ（例えば、EF5、ピモニダゾール等）に対する抗体も低酸素状態を検出するために使用することができる。低酸素状態を検出するためにPETスキャンを使用することができる。腫瘍における血流を測定する機能的画像法を、組織における低酸素状態の指標として使用することができる。低酸素状態の直接測定は、センサーを腫瘍の中に挿入することにより実施することができる。腫瘍の大きさも低酸素マーカーとなり得る。腫瘍部位に依存して、同じマーカーをアッセイすることにより、他の被験体サンプル、例えば、大腸癌を有する被験体における糞便、腎癌または膀胱癌を有する被験体における尿、脳癌を有する被験体における脳脊髄液等を採取することができる。分析のための追加サンプルは研究の過程に採取することができる。それ以外に入手可能でない場合には、全病歴も入手する。

30

40

#### 【0219】

50

すべての被験体をベパシズマブ、ガネテスピブ、テムシロリムス、エルロチニブ、PTK787、BEZ235、XL765、パゾパニブ、セジラニブ、およびアキシチニブからなる群より選択される選択された薬剤により、単独または1種以上の追加の化学療法剤との併用のいずれかで治療する。使用されるレジメンの数は研究の大きさ、利用可能な被験体の数、研究の時間枠等に依存するであろう。レジメンの数は、研究が意味のある結果を与えるのに十分な力を有するように選択される。被験体は、試験の期間を通して、試験の終了の時点で、および試験の終了後に一定間隔で、例えば画像法、血液学、および身体診察を含むがこれらに限定されない通常の方法を用いて薬剤に対する応答をモニターされる。応答のない被験体の場合または耐えられない副作用がある場合には治療を中止し得る。好ましくは、被験体は試験の正式な終了の後まで治療成績のモニターを続ける。治療レジメンに陽性の応答を有する被験体は、担当の医師の裁量で、事前に決められた試験の治療ウィンドウを越えてそのレジメンを続けることができる。

10

#### 【0220】

治療前および場合により治療中に被験体から採取されたサンプルの分析をおこなって、被験体の治療前および場合により治療中に評価されるマーカーに基づく腫瘍の低酸素レベルに基づいて、選択された薬剤の癌治療に対する有効性を決定する。分析は試験の終了の時点でおこなうことができ、または分析は試験の終了の前に、結果を盲検として、または治療する医師に開示せずにおこなうことができる。好ましくは、低酸素レベルに関する分析は、研究に確証的な結果を提供するのに十分な力を与えるのに十分な数の高い低酸素レベルおよび低い低酸素レベルを有する被験体を研究に登録することを保証するために、試験の経過中に測定する。

20

#### 【0221】

低酸素レベルに基づいて被験体の治療成績を分析して、2つの群の間で治療成績が異なるかどうかを決定する。治療成績はさらにその薬剤により治療された階層化されていない群、例えば別の研究により提供された歴史的群と比較することができる。サンプルを分析して、腫瘍における低酸素レベルと末梢性の採取されたサンプル（例えば、血液、尿、脳脊髄液）における低酸素レベルとの相関を確認することができる。統計的分析および統計的有意性の決定の方法は当業者に公知である。分析により、高レベルの低酸素状態を有する被験体が、低レベルの低酸素状態を有する被験体と比較して、より良好な応答、例えば、より長い失敗までの時間、より長い生存期間、より良い生活の質、腫瘍の大きさの減少、選択された薬剤のより良い耐容性等のうちの1つ以上を有すること、およびこのような薬剤は高レベルの低酸素マーカーを有する被験体において優先的に使用されるべきであることが証明される。

30

#### 【0222】

実施例6 - 高レベルのLDHを有する大腸癌を有する被験体におけるベパシズマブの改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

大腸癌の治療におけるベパシズマブの有効性を証明するために複数回の臨床試験をおこなった。例えば、年齢または一般状態のために第一選択薬としてカンプトテシン-11 (Camptothecin-11) (CPT-11) 化学療法を受けるのに最適の候補でなかった209例の患者において、ベパシズマブと5-FU/ロイコボリン (Leucovorin) との併用化学療法を、5-FU/ロイコボリン単独と比較して試験するために無作為化第II相研究をおこなった。この研究は、主要エンドポイントである生存期間中央値において、ベパシズマブおよび化学療法アームにおける16.6か月から化学療法アームにおける12.9か月の、29パーセントの改善を示した。この改善は統計的に有意ではないが、転移性大腸癌を有する患者にとって臨床的に意味があり、ベパシズマブのピボタル臨床試験の結果と矛盾しない。

40

#### 【0223】

さらに、転移性大腸癌におけるピボタル第III相臨床試験および2つの第II相臨床試験の複合分析により、5-FU/ロイコボリンと併用したベパシズマブの化学療法 (n=249) の安全性および有効性を評価した。これらの結果を、5-フルオロウラシル (5-FU) /ロイコボリン (葉酸) またはIFL化学療法レジメン (5-FU/ロイコボリン/CPT-11) 単独のいずれかを投与さ

50

れた患者(n=241)を含む複合された対照群と比較した。この分析の結果は、IFLレジメン単独を投与された患者における14.6か月と比較して、ペバシズマブおよび5-FU/ロイコボリンを投与された患者が17.9か月の生存期間中央値を達成したことを示した。無増悪生存期間は、IFLレジメン単独により治療された患者の5.5か月と比較して、ペバシズマブと5-FU/ロイコボリンとの併用により治療された患者では8.7か月であった。

#### 【0224】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してペバシズマブによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

10

#### 【0225】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともペバシズマブにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であるとは見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であるとは見なすことができる。ペバシズマブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にペバシズマブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、ペバシズマブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、ペバシズマブによる治療から利益を得る可能性が高いので、ペバシズマブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、ペバシズマブによる治療から利益を得る可能性が低いので、ペバシズマブによる治療をおこなわないことが選択される。

20

30

#### 【0226】

実施例7 - 高レベルのLDHを有する膵癌を有する被験体におけるペバシズマブの改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

膵癌の治療におけるペバシズマブの有効性を証明するために臨床試験をおこなった。例えば、1つの研究において、転移性膵癌を有する45例の患者がペバシズマブとゲムシタビンとの併用化学療法による治療を受けた。分析の時点で42例の患者を応答に関して評価した。本研究において、評価された1年生存は54パーセントであり、疾患の無増悪期間の中央値は5.8か月であった。結果は、患者の21パーセント(9/42)が中央値で9.4か月続く治療への部分的応答を経験し、患者の45パーセント(19/42)が中央値で5.4か月続く安定な病状を達成したことを示している。生存期間中央値は9か月であった。

40

#### 【0227】

転移性膵癌の患者を用いたゲムシタビンおよびエルロチニブと併用したペバシズマブの第2の第III相臨床試験において、301例の患者がゲムシタビンおよびエルロチニブと併用したプラセボを投与され、306例の患者がペバシズマブ、ゲムシタビンおよびエルロチニブを投与された。ペバシズマブおよびプラセボのアームにおいて全生存期間中央値はそれぞれ7.1および6.0か月であり(ハザード比0.89、95% CI、0.74~1.07、p=0.2087)、ペバシズマブの添加は無増悪生存を有意に証明した(HR、0.73、95% CI、0.61~0.96; P=0.000

50

2)。(例えば、Van Cutsem et al., J. Clin. Oncol., 27(13):2231-2237, 2009を参照されたい。)

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してベバシズマブによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

#### 【0228】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともベバシズマブにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることを見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であることを見なすことができる。ベバシズマブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくはは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にベバシズマブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、ベバシズマブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、ベバシズマブによる治療から利益を得る可能性が高いので、ベバシズマブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、ベバシズマブによる治療から利益を得る可能性が低いので、ベバシズマブによる治療をおこなわないことが選択される。

#### 【0229】

#### 実施例8 - 高レベルのLDHを有する肺癌を有する被験体におけるベバシズマブの改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

肺癌の治療におけるベバシズマブの有効性を証明するために臨床試験をおこなった。例えば、1つの研究において、進行性非扁平上皮非小細胞細胞肺癌(NSCLC)を有し、以前に全身性化学療法を受けたことのない合計878例の患者が、2001年7月から2004年4月までの間にこの研究に登録された。患者を2つの治療アームのうちの1つに無作為化した。1つの患者群は標準治療-6サイクルのパクリタキセルおよびカルボプラチンを受けた。第2の群は、同じ6サイクルの化学療法レジメンにベバシズマブを加えたものを受けた後、疾患の進行までベバシズマブ単独で投与された。肺の扁平上皮細胞癌を有する患者は、以前の臨床経験からこの特定のタイプのNSCLCを有する患者ではベバシズマブ治療の後、肺からの重大な出血のリスクがより高いことが示唆されたため、研究に含めなかった。以前に明白な喀血(咳により血を吐くこと)の病歴を有する患者も試験に登録しなかった。

#### 【0230】

研究者らは、研究において、標準的化学療法と併用してベバシズマブを投与された患者が12.5か月の全生存期間中央値を有したのに対して、標準的化学療法単独により治療された患者が10.2か月の生存期間中央値を有したことを見いだした。この差異は統計的に有意であることが見いだされた。

#### 【0231】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してベバシズマブによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを

決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

#### 【0232】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともベバシズマブにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。ベバシズマブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくはは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にベバシズマブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、ベバシズマブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、ベバシズマブによる治療から利益を得る可能性が高いので、ベバシズマブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、ベバシズマブによる治療から利益を得る可能性が低いので、ベバシズマブによる治療をおこなわないことが選択される。

10

20

#### 【0233】

#### 実施例9 - 高レベルのLDHを有する神経膠芽腫を有する被験体におけるベバシズマブの改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

脳癌、特に多形性神経膠芽腫(GBM)の治療におけるベバシズマブの有効性を証明するために臨床試験をおこなった。神経膠芽腫は正常な脳組織に浸潤する可能性のある成長の早い脳腫瘍で、そのため、それらの治療は非常に困難である。2つの第II相臨床試験において、ベバシズマブが数例の神経膠芽腫の患者において腫瘍の大きさを減少させたことが示された。第1の研究は、167例の患者を2群に分け、一方の群はベバシズマブを単独で投与し；他方はベバシズマブと化学療法薬イリノテカンを併用した。ベバシズマブ単独で治療した85例の患者のうち、26%が薬物に応答してその腫瘍の縮小を示した。第2の試験において、ベバシズマブ単独で治療した56例の患者を追跡したが、20%が薬物に応答した。両方の研究において、効果は平均で約4か月持続した。

30

#### 【0234】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してベバシズマブによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

40

#### 【0235】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともベバシズマブにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすこ

50

とができる。ベバシズマブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にベバシズマブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、ベバシズマブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、ベバシズマブによる治療から利益を得る可能性が高いので、ベバシズマブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、ベバシズマブによる治療から利益を得る可能性が低いので、ベバシズマブによる治療をおこなわないことが選択される。

10

#### 【0236】

実施例10 - 高レベルのLDHを有する腎癌を有する被験体におけるベバシズマブの改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

腎癌の治療におけるベバシズマブの有効性を証明するために臨床試験をおこなった。第III相の研究により、治療の標準であるインターフェロン- $\gamma$ とベバシズマブの薬物併用が、インターフェロン- $\gamma$ 単独で投与した場合と比較して無増悪生存期間を約5か月増加させたことが見いだされた。腫瘍の大きさは、ベバシズマブとインターフェロン- $\gamma$ を併用して投与された患者の30%において減少したのに対して、インターフェロン- $\gamma$ 単独で投与された患者では12%のみであった。

20

#### 【0237】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してベバシズマブによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

30

#### 【0238】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともベバシズマブにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。ベバシズマブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にベバシズマブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、ベバシズマブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、ベバシズマブによる治療から利益を得る可能性が高いので、ベバシズマブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、ベバシズマブに

40

50

よる治療から利益を得る可能性が低いので、ペバシズマブによる治療をおこなわないことが選択される。

【0239】

実施例11 - 高レベルのLDHを有する乳癌を有する被験体におけるペバシズマブの改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

乳癌の治療におけるペバシズマブの有効性を証明するために臨床試験をおこなった。ペバシズマブを他の薬剤と併用して乳癌の治療に使用することが最初に承認された後、腫瘍薬諮問委員会(Oncologic Drugs Advisory Committee)は、ペバシズマブが、標準的化学療法に加えた場合、HER2陰性転位性乳癌に対して臨床的に意味を有するのに十分な期間に渡って癌の悪化を防がないという議決をおこなった。FDAはこの薬物の乳癌の治療に対する承認を取り消した。しかしながら、乳癌の治療に対するこの薬物の最初の承認は、ある群の被験体がペバシズマブによる治療から利益を得たことが見いだされたことを証明している。

10

【0240】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してペバシズマブによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

【0241】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともペバシズマブにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。ペバシズマブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にペバシズマブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、ペバシズマブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、ペバシズマブによる治療から利益を得る可能性が高いので、ペバシズマブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、ペバシズマブによる治療から利益を得る可能性が低いので、ペバシズマブによる治療をおこなわないことが選択される。

20

30

40

【0242】

実施例12 - 高レベルのLDHを有する種々の癌タイプを有する被験体におけるペバシズマブの改善された有効性を証明するための試験

被験体が、大腸癌、肺癌、乳癌、脳癌、または腎細胞癌のうちの1つを有することを確認する。被験体を、十分な肝機能を有することおよび最近の創傷または出血性障害、特に消化管出血のリスクを持たないことに基づいてペバシズマブによる治療の候補として選択する。治療の前に、被験体の病状を特徴づけるために、画像検査、血液学的検査、および身体診察を含むがこれらに限定されない通常の評価をおこなう。さらに、被験体から得たコード化された血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHレベル測定の結果は治

50

療期間の終わりまで被験体と照合しない。しかしながら、研究に十分な力を与えるのに十分な数の低LDHレベルおよび高LDHレベルを有する被験体を採用することが可能となるようにサンプルの試験をおこなうことができる。

#### 【0243】

被験体は、標準的な用量のベバシズマブにより、単独または他の薬剤との併用のいずれかで治療される。例えば、種々の癌タイプに対して、以下のプロトコルを使用することができる。

#### 【0244】

転移性大腸癌(mCRC)

推奨用量は、5-FU静脈内投与をベースとする化学療法と併用される場合、2週間ごとに5 mg/kgまたは10 mg/kgである。 10

#### 【0245】

IFLボーナスと併用される場合、5 mg/kgを投与する。

#### 【0246】

FOLFOX4と併用される場合、10 mg/kgを投与する。

#### 【0247】

非扁平上皮非小細胞肺癌(NSCLC)

推奨用量は、カルボプラチンおよびパクリタキセルと併用して、3週間ごとに15 mg/kgである。

#### 【0248】

転移性乳癌(MBC)

推奨用量は、パクリタキセルと併用して、2週間ごとに10 mg/kgである。

#### 【0249】

神経膠芽腫

推奨用量は2週間ごとに10 mg/kgである。

#### 【0250】

転移性腎細胞癌(mRCC)

推奨用量は、インターフェロン と併用して、2週間ごとに10 mg/kgである。

#### 【0251】

被験体は、事前に決められた規則的または不規則な間隔で、全生存期間、無増悪生存期間、無増悪期間、および有害事象を含むがこれらに限定されない特定の治療成績について評価される。治療は、被験体がベバシズマブによる治療に陽性に応答し、制限的な有害事象が存在しない限り長く続ける。 30

#### 【0252】

研究の終了の際に、LDHレベル分析の結果を非盲検化し、被験体と照合する。特定の試験方法が利用可能なので、LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であると思なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であると思なすことができる。テムシロリムスによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にベバシズマブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、ベバシズマブ 40 50

による治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、ペバシズマブによる治療から利益を得る可能性が高いので、ペバシズマブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、ペバシズマブによる治療から利益を得る可能性が低いので、ペバシズマブによる治療をおこなわないことが選択される。

#### 【0253】

#### 実施例13 - ペバシズマブによる治療に適した結腸癌および高レベルのLDHを有する被験体の選択

被験体が、結腸癌、特に転位性結腸癌、またはペバシズマブによる治療に感受性があることが知られているもしくは感受性があるのではないかと推測されている他の癌タイプを有すること、およびペバシズマブによる治療の候補であることを確認する。被験体から得た血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることを見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であることを見なすことができる。テムシロリムスによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。

#### 【0254】

被験体が低いLDHレベルを有する場合、ペバシズマブ以外の化合物による治療を選択する。被験体が高いLDHレベルを有する場合、ペバシズマブによる治療(場合により他の薬剤と併用する)を治療レジメンとして選択する。

#### 【0255】

#### 実施例14 - 高レベルのLDHを有する固形腫瘍を有する被験体におけるガネテスビブの改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

癌治療におけるガネテスビブの有効性を証明するために臨床試験をおこなった。例えば、固形腫瘍の治療について週1回投与のスケジュールでガネテスビブを試験するために第1相研究をおこなった。研究により、進行した、または以前の複数の治療に応答しなかった数例の患者が、ガネテスビブにより実質的な腫瘍の縮小およびより長期間の疾患の制御を経験したこと、およびすべての評価された患者の半数以上が疾患の制御を経験したことが証明された。別の第1相の研究において、この以前に重度に治療された患者の半数以上が、150 mg/m<sup>2</sup>の用量のガネテスビブと75 mg/m<sup>2</sup>の用量のドセタキセルとの併用からなる少なくとも4サイクルの治療を受けて、この投与レジメンの安全性を証明している。この研究から、最も大きい唾液腺である耳下腺の癌であると診断された試験上の1例の患者について、標的の腫瘍病巣の50%以上の縮小を示す確認された部分的応答が報告された。該患者はカルボプラチン、セツキシマブ、およびメトトレキサートを含む以前の治療レジメンには応答しなかった。5 FUおよび放射線と併用したガネテスビブが、腎癌細胞コロニー形成の減少において、5FUおよび放射線単独と比較してより大きい有効性を有することを証明するために第1/2相臨床試験をおこなった。第2相単剤NSCLC試験の結果は、ガネテスビブが、試験をおこなった進行した再発性/難治性NSCLCを有する広い集団の患者(全員が研究の開始時点で進行した疾患を有した)において54%の疾患の制御を有したことを示した。さらに、ALK転座を有する8例の患者のうちの6例(75%)が腫瘍の縮小を経験し、そのうち4例の患者(50%)が長く続く目的の応答を有した。これらの8例の患者のうちの7例(88%)は、ガネテスビブを16週間以上投与された。特に治療が困難な集団である、腫瘍がKRAS突

然変異を有する患者の62%においても腫瘍の縮小が起こった。この研究においてガネテス  
ピブは優れた耐容性を有し、他のHsp90阻害剤に報告される重大な肝または一般的な眼毒  
性を持たなかった。この試験においてみられる好ましい安全性プロファイルは、今日まで  
に開始され、400例近い患者を治療した15以上の試験において見られた結果と矛盾しない  
。さらなる研究が継続中である。

#### 【0256】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体  
に関してガネテスピブによる治療の前、および場合により治療中に分析されるかどうかを  
決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の  
被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮  
して治療成績を分析する。

10

#### 【0257】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともガネテスピブにより治療された群に含ま  
れる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LD  
Hレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見な  
される。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいす  
べての値であると思なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベ  
ルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であると思なすこ  
とができる。ガネテスピブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの  
予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、UL  
Nの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレ  
ベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの  
比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値  
の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。  
本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を  
用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベル  
に基づいて、被験体にガネテスピブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために  
使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、ガネテスピブによる治療か  
ら利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する  
被験体は、ガネテスピブによる治療から利益を得る可能性が高いので、ガネテスピブによ  
る治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、ガネテスピブに  
よる治療から利益を得る可能性が低いので、ガネテスピブによる治療をおこなわないこと  
が選択される。

20

30

#### 【0258】

実施例15 - 高レベルのLDHを有する他の癌を有する被験体におけるガネテスピブの改善さ  
れた有効性を証明するための治療成績の特性評価

先の実施例において論じた非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、大腸癌、胃癌、小細胞肺癌  
、および黒色腫におけるガネテスピブの有効性を証明するために、複数の第1相および第2  
相臨床試験を実施済み、または実施中である。

40

#### 【0259】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体  
に関してガネテスピブによる治療の前、および場合により治療中に分析されるかどうかを  
決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の  
被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮  
して治療成績を分析する。

#### 【0260】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともガネテスピブにより治療された群に含ま  
れる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LD  
Hレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見な  
される。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいす

50

すべての値であると思なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であると思なすことができる。ガネテスビブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にガネテスビブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、ガネテスビブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、ガネテスビブによる治療から利益を得る可能性が高いので、ガネテスビブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、ガネテスビブによる治療から利益を得る可能性が低いので、ガネテスビブによる治療をおこなわないことが選択される。

10

#### 【0261】

#### 実施例16 - 高レベルのLDHを有する種々の癌タイプを有する被験体におけるガネテスビブの改善された有効性を証明するための試験

20

被験体が、進行の証拠を有する転位性または切除不能悪性腫瘍、非小細胞肺癌、消化管間質腫瘍、大腸癌、胃癌、小細胞肺癌、黒色腫、難治性悪性腫瘍を含む進行性悪性固形腫瘍のうちの1つを有することを確認する。被験体を、ガネテスビブによる治療の候補として選択する。治療の前に、被験体の病状を特徴づけるために、画像検査、血液学的検査、および身体診察を含むがこれらに限定されない通常の評価をおこなう。さらに、被験体から得たコード化された血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHレベル測定の結果は治療期間の終わりまで被験体と照合しない。しかしながら、研究に十分な力を与えるのに十分な数の低LDHレベルおよび高LDHレベルを有する被験体を採用することが可能となるようにサンプルの試験をおこなうことができる。

30

#### 【0262】

被験体は、標準的な用量のガネテスビブにより、単独または他の薬剤との併用のいずれかで、例えば先の実施例において提供されたレジメンを用いて治療される。被験体は、事前に決められた規則的または不規則な間隔で、全生存期間、無増悪生存期間、無増悪期間、および有害事象を含むがこれらに限定されない特定の治療成績について評価される。治療は、被験体がガネテスビブによる治療に陽性に応答し、制限的な有害事象が存在しない限り長く続ける。

#### 【0263】

研究の終了の際に、LDHレベル分析の結果を非盲検化し、被験体と照合する。特定の試験方法が利用可能なので、LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと思なされる。ULNよりも大きい値は高いと思なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であると思なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であると思なすことができる。ガネテスビブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統

40

50

計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にガネテスピブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、ガネテスピブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、ガネテスピブによる治療から利益を得る可能性が高いので、ガネテスピブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、ガネテスピブによる治療から利益を得る可能性が低いので、ガネテスピブによる治療をおこなわないことが選択される。

#### 【0264】

#### 実施例17 - ガネテスピブによる治療に適した肺癌および高レベルのLDHを有する被験体の選択

被験体が、小細胞または非小細胞肺癌のいずれかの肺癌、またはガネテスピブによる治療に感受性があることが知られているもしくは感受性があるのではないかと推測されている他の癌タイプを有すること、およびガネテスピブによる治療の候補であることを確認する。被験体から得た血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。テムシロリムスによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。

#### 【0265】

被験体が低いLDHレベルを有する場合、ガネテスピブ以外の化合物による治療を選択する。被験体が高いLDHレベルを有する場合、ガネテスピブによる治療(場合により他の薬剤と併用する)を治療レジメンとして選択する。

#### 【0266】

#### 実施例18 - 高レベルのLDHを有する腎癌を有する被験体におけるテムシロリムスの改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

腎癌、特に進行性腎細胞癌(RCC)の治療におけるテムシロリムスの有効性を証明するために臨床試験をおこなった。進行性RCCを有し、予後不良であり、以前に全身治療を受けていない626例の患者の3アームの第3相臨床試験をおこなって、テムシロリムス単独の有効性を標準治療であるインターフェロン(IFN)- $\alpha$ 、およびテムシロリムスとIFN- $\alpha$ の併用と比較した。テムシロリムスは、インターフェロン- $\alpha$ と比較して全生存期間中央値を49パーセント、有意に増加させた(10.9か月対7.3か月、 $P=0.0078$ )。テムシロリムスは無増悪生存期間の副次的エンドポイントにおいてもインターフェロン- $\alpha$ に対して統計的に有意な改善を伴った(5.5か月対3.1か月、 $P=0.0001$ )。しかしながら、テムシロリムスとインターフェロン- $\alpha$ の併用は、インターフェロン- $\alpha$ 単独と比較した場合に全生存期間の有意な増加をもたらさなかった。

#### 【0267】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してテムシロリムスによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

10

20

30

40

50

## 【0268】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともテムシロリムスにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。テムシロリムスによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にテムシロリムスを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、テムシロリムスによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、テムシロリムスによる治療から利益を得る可能性が高いので、テムシロリムスによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、テムシロリムスによる治療から利益を得る可能性が低いので、テムシロリムスによる治療をおこなわないことが選択される。

10

20

## 【0269】

実施例19 - 高レベルのLDHを有する腎癌を有する被験体におけるテムシロリムスの改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

腎癌、特に進行性腎細胞癌(RCC)の治療におけるテムシロリムスの有効性を証明するために臨床試験をおこなった。RCCを有し、予後不良であった404例の患者の第3相臨床試験をおこなって、テムシロリムス単独の有効性を標準治療であるインターフェロン(IFN)-と比較した。平均ベースライン血清正規化LDHは正常上限(0.05~28.5×ULNの範囲)の1.23倍であった。生存期間はテムシロリムスによりインターフェロン治療と比較して改善されなかったが、高LDHを有する140例の被験体において生存期間が有意に改善された(6.9対4.2か月、log-rank  $p<0.005$ )。正常なLDHを有する264例の被験体はインターフェロン治療と比較してテムシロリムスにより生存の改善を示さなかった(11.7対10.4か月、log-rank  $p=0.514$ )。

30

## 【0270】

正規化LDHと治療群との間に統計的に有意な相互作用効果が記録され( $p=0.031$ )、LDH>1×ULNを有する患者の死に対するハザード比はLDH 1 ULNを有する患者と比較して1.98(95%信頼区間1.6-2.5、 $p<0.0001$ )であった。LDH >1 ULNを有する患者のLDH 1 ULNを有する患者に対する死に対するHRは2.01(95%信頼区間1.6-2.6、 $p<0.0001$ )であった。2か月後の治療後LDHはインターフェロンおよびテムシロリムスアームにおいて、それぞれ1.7%および27%増加した(例えば、Armstrong et al., J. Clin. Oncol. 28:15s, 2010 (suppl.; abstr. 4631)を参照されたい)。

40

## 【0271】

実施例20 - 高レベルのLDHを有する腎癌を有する被験体におけるテムシロリムスの改善された有効性を証明するための試験

被験体が腎細胞癌を有し、以前にいかなる化学療法剤によっても治療されていないことを確認する。被験体を、十分な肝機能を有することおよび最近の創傷または出血性障害、特に消化管出血のリスクを持たないことに基づいてテムシロリムスによる治療の候補として選択する。治療の前に、被験体の病状を特徴づけるために、画像検査、血液学的検査、および身体診察を含むがこれらに限定されない通常の評価をおこなう。さらに、被験体が

50

ら得たコード化された血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHレベル測定の結果は治療期間の終わりまで被験体と照合しない。しかしながら、研究に十分な力を与えるのに十分な数の低LDHレベルおよび高LDHレベルを有する被験体を採用することが可能となるようにサンプルの試験をおこなうことができる。

#### 【0272】

被験体を、週1回25 mgのテムシロリムスを30～60分間かけて注入することにより治療する。被験体は、事前に決められた規則的または不規則な間隔で、全生存期間、無増悪生存期間、無増悪期間、および有害事象を含むがこれらに限定されない特定の治療成績について評価される。治療は、被験体がテムシロリムスによる治療に陽性に応答し、制限的な有害事象が存在しない限り長く続ける。しかしながら、試験を終了させるために任意の治療

10

#### 【0273】

研究の終了の際に、LDHレベル分析の結果を非盲検化し、被験体と照合する。特定の試験方法が利用可能なので、LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。テムシロリムスによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1～<2倍または1～<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にテムシロリムスを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、テムシロリムスによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、テムシロリムスによる治療から利益を得る可能性が高いので、テムシロリムスによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、テムシロリムスによる治療から利益を得る可能性が低いので、テムシロリムスによる治療をおこなわないことが選択される。

20

30

#### 【0274】

実施例21 - テムシロリムスによる治療に適した腎癌および高レベルのLDHを有する被験体の選択

被験体が、腎細胞癌、特に進行性腎細胞癌を有すること、ならびに十分な肝機能を有することおよび最近の創傷または出血性障害、特に消化管出血のリスクを持たないことに基づいてテムシロリムスによる治療の候補であることを確認する。被験体から得た血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。テムシロリムスによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1～<2倍または1～<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォ

40

50

ームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にテムシロリムスを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体はテムシロリムスによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体はテムシロリムスによる治療をおこなわないことが選択される。

【0275】

被験体が低LDHレベルを有する場合、テムシロリムス以外の化合物による治療をおこなうこと、またはテムシロリムスの前にLDHレベルを増加させるための化合物による治療をおこなうことが選択される。LDHレベルを増加させる薬剤を与えた場合、テムシロリムスによる治療を開始する前にLDHレベルを試験する。被験体が高いLDHレベルを有する場合、テムシロリムスによる治療（場合により他の薬剤と併用する）を治療レジメンとして選択する。

【0276】

実施例22 - テムシロリムスによる治療に適した非ホジキンリンパ腫および高レベルのLDHを有する被験体の選択

被験体が、B細胞非ホジキンリンパ腫、特にマントル細胞リンパ腫を有することを確認し、また、十分な肝機能を有することおよび最近の創傷または出血性障害、特に消化管出血のリスクを持たないことに基づいてテムシロリムスによる治療の候補であることを確認する。被験体から得た血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。特定の試験方法が利用可能なので、LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。テムシロリムスによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にテムシロリムスを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体はテムシロリムスによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体はテムシロリムスによる治療をおこなわないことが選択される。

【0277】

被験体が低LDHレベルを有する場合、テムシロリムス以外の化合物による治療をおこなうこと、またはテムシロリムスの前にLDHレベルを増加させるための化合物による治療をおこなうことが選択される。LDHレベルを増加させる薬剤を与えた場合、テムシロリムスによる治療を開始する前にLDHレベルを試験する。被験体が高いLDHレベルを有する場合、テムシロリムスによる治療（場合により他の薬剤と併用する）を治療レジメンとして選択する。

【0278】

実施例23 - 高レベルのLDHを有する肺癌を有する被験体におけるエルロチニブの改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

肺癌、特に局所進行または転位性非小細胞肺癌(NSCLC)の治療におけるエルロチニブの有効性を証明するために臨床試験をおこなった。例えば、エルロチニブ単剤の有効性および安全性を、局所進行または転位性NSCLCを有し、少なくとも1つの化学療法レジメンに失

10

20

30

40

50

敗した後の731例の患者において、無作為化された二重盲検プラセボ対照試験で評価した。患者を2:1に無作為化し、エルロチニブ150 mgまたはプラセボ(488エルロチニブ、243プラセボ)を1日1回経口投与し、疾患の進行または容認できない毒性の出現まで続けた。研究のエンドポイントには、全生存期間、応答速度、および無増悪生存期間(PFS)が含まれた。応答持続期間も試験した。主要エンドポイントは生存期間であった。患者の50%が1回のみの以前の化学療法レジメンを受けていた。これらの患者の約3/4が喫煙をしたことがあったことがわかっている。エルロチニブは、プラセボに対して生存期間を増加させること(6.7か月対4.7か月)、1年生存率を増加させること(31.2%対21.2%)、無増悪生存期間を増加させること(9.9週対7.9週)；腫瘍の応答を増加させること(8.9%対0.9%)、および応答持続期間を増加させること(中央値34.3週対15.9週)が証明された。結果は統計的に有意であることが見いだされた。

10

#### 【0279】

局所進行または転位性NSCLCを有し、その疾患が第1選択の白金ベースの化学療法の間に進行しなかった889例の被験体の別の無作為化された二重盲検プラセボ対照試験において、NSCLCの維持療法としてのエルロチニブの有効性および安全性が証明された。被験体を1:1に無作為化し、エルロチニブ150 mgまたはプラセボ(438エルロチニブ、451プラセボ)を1日1回経口投与し、疾患の進行または容認できない毒性の出現まで続けた。研究の主要目的は、NSCLCの治療において標準的な白金ベースの化学療法の後のエルロチニブの投与が、すべての患者またはEGFR免疫組織化学(IHC)陽性腫瘍を有する患者において、プラセボと比較した場合に改善された無増悪生存期間(PFS)をもたらすかどうかを決定することであった。無増悪生存期間は、エルロチニブ群においてプラセボ群に対して有意に長かった(2.8か月対2.6か月)。全生存期間の差異も記録されたが(12週対11週)、この差異は統計的に有意ではなかった。

20

#### 【0280】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してエルロチニブを含むレジメンによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

#### 【0281】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともエルロチニブを含むレジメンにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。エルロチニブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1のULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にエルロチニブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、エルロチニブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、エルロチニブによる治療から利益を得る可能性が高いので、エルロチニブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、エルロチニブによる治療から利益を得る可能性が低いので、エルロチニブによる治療をおこなわないことが

30

40

50

選択される。

【0282】

実施例24 - 高レベルのLDHを有する膵癌を有する被験体におけるエルロチニブの改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

膵癌、特に局所進行、切除不能または転位性膵癌の治療におけるエルロチニブの有効性を証明するために臨床試験をおこなった。膵癌の第1選択治療としてのゲムシタビンと併用したエルロチニブの有効性及び安全性を、局所進行、切除不能または転位性膵癌を有する569例の患者において、無作為化された二重盲検プラセボ対照試験で評価した。患者を1:1に無作為化して、エルロチニブ(100 mgまたは150 mg)またはプラセボを連続的スケジュールで1日1回経口投与し、これにゲムシタビンIV(膵癌に対して承認された用量およびスケジュールである1000 mg/m<sup>2</sup>、サイクル1 - 8週間のサイクルの第1、8、15、22、29、36および43日；サイクル2およびその後のサイクル - 4週間のサイクルの第1、8および15日)を併用した。エルロチニブまたはプラセボは疾患の進行または容認できない毒性の出現まで1日1回経口投与された。主要エンドポイントは生存期間であった。副次的エンドポイントには、応答速度、および無増悪生存期間(PFS)が含まれた。応答持続期間も試験した。合計285例の患者を無作為化してゲムシタビンとエルロチニブを併用して投与し(100 mgコホートに261例、150 mgコホートに24例)、284例の患者を無作為化してゲムシタビンとプラセボを併用して投与した(100 mgコホートに260例、150 mgコホートに24例)。150 mgコホートで治療した患者は少な過ぎるので、結論を導くことができない。100 mgコホートに対する結果は、ゲムシタビン単独に対して、生存期間の増加(6.4か月対6.0か月、 $p = 0.028$ )および無増悪生存期間の増加(3.8か月対3.5か月、 $p = 0.006$ )を証明した。

10

20

【0283】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してエルロチニブを含むレジメンによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

【0284】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともエルロチニブを含むレジメンにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。エルロチニブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にエルロチニブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、エルロチニブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、エルロチニブによる治療から利益を得る可能性が高いので、エルロチニブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、エルロチニブによる治療から利益を得る可能性が低いので、エルロチニブによる治療をおこなわないことが選択される。

30

40

【0285】

50

#### 実施例25 - 高レベルのLDHを有する肺癌または膵癌を有する被験体におけるエルロチニブの改善された有効性を証明するための試験

被験体が肺癌または膵癌のうちの1つを有することを確認する。被験体を、適切な選択または除外基準に基づいてエルロチニブによる治療の候補として選択する。治療の前に、被験体の病状を特徴づけるために、画像検査、血液学的検査、および身体診察を含むがこれらに限定されない通常の評価をおこなう。さらに、被験体から得たコード化された血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHレベル測定の結果は治療期間の終わりまで被験体と照合しない。しかしながら、研究に十分な力を与えるのに十分な数の低LDHレベルおよび高LDHレベルを有する被験体を採用することが可能となるようにサンプルの試験をおこなうことができる。

10

##### 【0286】

被験体は、標準的な用量のエルロチニブにより、単独または他の薬剤との併用のいずれかで治療される。例えば、種々の癌タイプに対して、以下のプロトコルを使用することができる。

##### 【0287】

肺癌：150 mg/日の経口投与、空腹時に服用。

##### 【0288】

膵癌：100 mg/日の経口投与、空腹時に服用。

##### 【0289】

被験体は、事前に決められた規則的または不規則な間隔で、全生存期間、無増悪生存期間、無増悪期間、および有害事象を含むがこれらに限定されない特定の治療成績について評価される。治療は、被験体がエルロチニブによる治療に陽性に応答し、制限的な有害事象が存在しない限り長く続ける。

20

##### 【0290】

研究の終了の際に、LDHレベル分析の結果を非盲検化し、被験体と照合する。特定の試験方法が利用可能なので、LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。テムシロリムスによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にエルロチニブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、エルロチニブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、エルロチニブによる治療から利益を得る可能性が高いので、エルロチニブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、エルロチニブによる治療から利益を得る可能性が低いので、エルロチニブによる治療をおこなわないことが選択される。

30

40

##### 【0291】

#### 実施例26 - エルロチニブによる治療に適した扁平上皮癌および高レベルのLDHを有する被験体の選択

被験体が、扁平上皮癌、またはエルロチニブによる治療に感受性があることが知られているもしくは感受性があるのではないかと推測されている他の癌タイプを有すること、お

50

よびエルロチニブによる治療の候補であることを確認する。被験体から得た血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。テムシロリムスによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。

10

#### 【0292】

被験体が低いLDHレベルを有する場合、エルロチニブ以外の化合物による治療を選択する。被験体が高いLDHレベルを有する場合、エルロチニブによる治療（場合により他の薬剤と併用する）を治療レジメンとして選択する。

#### 【0293】

実施例27 - 高レベルのLDHを有する転位性大腸癌を有する被験体におけるPTK787の改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

20

転位性大腸癌(mCRC)の治療におけるPTK787の有効性を証明するために臨床試験をおこなった。例えば、mCRCを有する1168例の患者においてPTK787の無作為化された二重盲検プラセボ対照第III相試験をおこなった(「CONFIRM 1」)。患者に1250 mg/日の経口投与でPTK787またはプラセボを、オキサリプラチン(oxaliplatin)、5-FUもしくはLVの2週間ごとの静脈内投与と併用して、または併用せずに与えた。研究により、PTK787の効果はLDHの血清レベルに依存することが見いだされた。下の表を参照されたい。

#### 【0294】

また、事前に5-FU/イリノテカンにより治療されたmCRCを有する855例の患者において第2の無作為化された二重盲検プラセボ対照第III相試験をおこなった(「CONFIRM 2」)。患者に1250 mg/日の経口投与でPTK787またはプラセボを、オキサリプラチン、5-FUもしくはLVの2週間ごとの静脈内投与と併用して、または併用せずに与えた。研究により、PTK787の効果はLDHの血清レベルに依存することが見いだされた。下の表を参照されたい。

30

#### 【表1】

高LDH、低LDHおよびすべてのPFS			
	N	HR	P値
CONFIRM 1 - 高LDH	316	0.61	0.002
CONFIRM 2 - 高LDH	250	0.63	<0.001
CONFIRM 1 - 低LDH	852	0.93	0.43
CONFIRM 2 - 低LDH	605	0.95	0.58
すべてのCONFIRM 1および2の患者	2023	0.82	<0.001
すべてのCONFIRM 1および2の高LDHの患者	566	0.62	<0.001

40

#### 【0295】

したがって、高い血清LDHを有する予後不良の患者においてPTK787の治療効果が観察され、PTK787治療に関する予測的バイオマーカーとしてのLDHの役割を示している。

#### 【0296】

実施例28 - 高レベルのLDHを有する膵癌を有する被験体におけるPTK787の改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

50

膵癌の治療におけるPTK787の有効性を証明するために臨床試験をおこなった。例えば、PTK787およびゲムシタピンの第I相研究をおこなった。ゲムシタピンを28日サイクルで固定用量注入により週3回投与し、パタラニブを毎日経口投与した。研究により、11例の患者のうち6例(55%)が、最も良い応答として、2~6か月の範囲の安定な病状を有することが見いだされた。例えば、Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 4122を参照されたい。

#### 【0297】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してPTK787を含むレジメンによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

10

#### 【0298】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともPTK787を含むレジメンにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。PTK787による治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にPTK787を含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、PTK787による治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。

20

30

#### 【0299】

高レベルのLDHを有する被験体は、PTK787による治療から利益を得る可能性が高いので、PTK787による治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、PTK787による治療から利益を得る可能性が低いので、PTK787による治療をおこなわないことが選択される。

#### 【0300】

実施例29 - 高レベルのLDHを有する頭頸部癌を有する被験体におけるPTK787の改善された有効性を証明するための試験

被験体が頭頸部癌、またはPTK787による治療に感受性があることが知られているもしくは感受性があるのではないかと推測されている他の癌タイプのうちの1つを有することを確認する。被験体を、適切な選択または除外基準に基づいてPTK787による治療の候補として選択する。治療の前に、被験体の病状を特徴づけるために、画像検査、血液学的検査、および身体診察を含むがこれらに限定されない通常の評価をおこなう。さらに、被験体から得たコード化された血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHレベル測定の結果は治療期間の終わりまで被験体と照合しない。しかしながら、研究に十分な力を与えるのに十分な数の低LDHレベルおよび高LDHレベルを有する被験体を採用することが可能となるようにサンプルの試験をおこなうことができる。

40

#### 【0301】

被験体は、標準的な用量のPTK787により、単独または他の薬剤との併用のいずれかで治

50

療される。典型的には、PTK787は1250 mg/日で経口投与される。次の投与期間の開始は被験体の応答および有害事象に基づく。

【0302】

被験体は、事前に決められた規則的または不規則な間隔で、全生存期間、無増悪生存期間、無増悪期間、および有害事象を含むがこれらに限定されない特定の治療成績について評価される。治療は、被験体がPTK787による治療に陽性に応答し、制限的な有害事象が存在しない限り長く続ける。

【0303】

研究の終了の際に、LDHレベル分析の結果を非盲検化し、被験体と照合する。特定の試験方法が利用可能なので、LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であるとは見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であるとは見なすことができる。PTK787による治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にPTK787を含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、PTK787による治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、PTK787による治療から利益を得る可能性が高いので、PTK787による治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、PTK787による治療から利益を得る可能性が低いので、PTK787による治療をおこなわないことが選択される。

【0304】

実施例30 - 高レベルのLDHを有する乳癌を有する被験体におけるBEZ235の改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

乳癌の治療におけるBEZ235の有効性を証明するために臨床試験をおこなった。例えば、BEZ235およびトラスツズマブ(trastuzumab)の単独または併用のいずれかの第I相、多中心、非盲検の研究をおこなう。BEZ235は、進行性乳癌を有する患者を含む進行性固形悪性腫瘍を有する成人の患者に連続的投与スケジュールで経口投与される。

【0305】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してBEZ235を含むレジメンによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

【0306】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともBEZ235を含むレジメンにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であるとは見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であるとは見なすことができる。BEZ235による治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、

ULNの1～<2倍または1～<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくはは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にBEZ235を含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、BEZ235による治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。

【0307】

10

高レベルのLDHを有する被験体は、BEZ235による治療から利益を得る可能性が高いので、BEZ235による治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、BEZ235による治療から利益を得る可能性が低いので、BEZ235による治療をおこなわないことが選択される。

【0308】

実施例31 - 高レベルのLDHを有する固形腫瘍を有する被験体におけるBEZ235の改善された有効性を証明するための試験

被験体が固形腫瘍、またはBEZ235による治療に感受性があることが知られているもしくは感受性があるのではないかと推測されている他の癌タイプのうちの1つを有することを確認する。被験体を、適切な選択または除外基準に基づいてBEZ235による治療の候補として選択する。治療の前に、被験体の病状を特徴づけるために、画像検査、血液学的検査、および身体診察を含むがこれらに限定されない通常の評価をおこなう。さらに、被験体から得たコード化された血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHレベル測定の結果は治療期間の終わりまで被験体と照合しない。しかしながら、研究に十分な力を与えるのに十分な数の低LDHレベルおよび高LDHレベルを有する被験体を採用することが可能となるようにサンプルの試験をおこなうことができる。

20

【0309】

被験体は、標準的な用量のBEZ235により、単独または他の薬剤との併用のいずれかで治療される。典型的には、BEZ235は10 mg/日で経口投与される。次の投与期間の開始は被験体の応答および有害事象に基づく。

30

【0310】

被験体は、事前に決められた規則的または不規則な間隔で、全生存期間、無増悪生存期間、無増悪期間、および有害事象を含むがこれらに限定されない特定の治療成績について評価される。治療は、被験体がBEZ235による治療に陽性に応答し、制限的な有害事象が存在しない限り長く続ける。

【0311】

研究の終了の際に、LDHレベル分析の結果を非盲検化し、被験体と照合する。特定の試験方法が利用可能なので、LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。BEZ235による治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1～<2倍または1～<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくはは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレ

40

50

ベルに基づいて、被験体にBEZ235を含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、BEZ235による治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、BEZ235による治療から利益を得る可能性が高いので、BEZ235による治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、BEZ235による治療から利益を得る可能性が低いので、BEZ235による治療をおこなわないことが選択される。

#### 【0312】

#### 実施例32 - BEZ235による治療に適した固形腫瘍または乳癌および高レベルのLDHを有する被験体の選択

被験体が、固形腫瘍、乳癌、またはBEZ235による治療に感受性があることが知られているもしくは感受性があるのではないかと推測されている他の癌タイプを有すること、およびBEZ235による治療の候補であることを確認する。被験体から得た血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。BEZ235による治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。

#### 【0313】

被験体が低いLDHレベルを有する場合、BEZ235以外の化合物による治療を選択する。被験体が高いLDHレベルを有する場合、BEZ235による治療(場合により他の薬剤と併用する)を治療レジメンとして選択する。

#### 【0314】

#### 実施例33 - 高レベルのLDHを有する悪性神経膠腫を有する被験体におけるXL765の改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

悪性神経膠腫の治療におけるXL765の有効性を証明するために臨床試験をおこなっている。例えば、退形成性神経膠腫または神経膠芽腫を有する成人において、一定のテモゾロミド(Temozolomide)維持量でテモゾロミドと併用するXL765を用いて第I相用量漸増試験をおこなっている。

#### 【0315】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してXL765を含むレジメンによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

#### 【0316】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともXL765を含むレジメンにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。XL765による治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、UL

Nの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にXL765を含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、XL765による治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。

10

【0317】

実施例34 - 高レベルのLDHを有する固形腫瘍を有する被験体におけるXL765の改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

固形腫瘍の治療におけるXL765の有効性を証明するために臨床試験をおこなっている。例えば、XL765を用いて、無作為化されていない、対照を用いない、非盲検の第I相用量増試験をおこなう。XL765は、5 mg、10 mgおよび50 mg強度を供給するゼラチンカプセルを用いて1日2回投与するか、5 mg、10 mgおよび50 mg強度を供給するゼラチンカプセルを用いて1日1回投与する。

【0318】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してXL765を含むレジメンによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

20

【0319】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともXL765を含むレジメンにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であるとして見なすことができる。XL765による治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にXL765を含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、XL765による治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。

30

40

【0320】

高レベルのLDHを有する被験体は、XL765による治療から利益を得る可能性が高いので、XL765による治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、XL765による治療から利益を得る可能性が低いので、XL765による治療をおこなわないことが選択される。

【0321】

実施例35 - 高レベルのLDHを有する非小細胞肺癌を有する被験体におけるXL765の改善された有効性を証明するための試験

被験体が非小細胞肺癌、またはXL765による治療に感受性があることが知られているも

50

しくは感受性があるのではないかと推測されている他の癌タイプのうちの1つを有することを確認する。被験体を、適切な選択または除外基準に基づいてXL765による治療の候補として選択する。治療の前に、被験体の病状を特徴づけるために、画像検査、血液学的検査、および身体診察を含むがこれらに限定されない通常の評価をおこなう。さらに、被験体から得たコード化された血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHレベル測定の結果は治療期間の終わりまで被験体と照合しない。しかしながら、研究に十分な力を与えるのに十分な数の低LDHレベルおよび高LDHレベルを有する被験体を採用することが可能となるようにサンプルの試験をおこなうことができる。

#### 【0322】

被験体は、標準的な用量のXL765により、単独または他の薬剤との併用のいずれかで治療される。典型的には、XL765は5 mg ~ 30 mgの間で、1日1回または2回のいずれかで経口投与される。次の投与期間の開始は被験体の応答および有害事象に基づく。

#### 【0323】

被験体は、事前に決められた規則的または不規則な間隔で、全生存期間、無増悪生存期間、無増悪期間、および有害事象を含むがこれらに限定されない特定の治療成績について評価される。治療は、被験体がXL765による治療に陽性に応答し、制限的な有害事象が存在しない限り長く続ける。

#### 【0324】

研究の終了の際に、LDHレベル分析の結果を非盲検化し、被験体と照合する。特定の試験方法が利用可能なので、LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であるとは見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であるとは見なすことができる。XL765による治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1 ~ <2倍または1 ~ <3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にXL765を含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、XL765による治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、XL765による治療から利益を得る可能性が高いので、XL765による治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、XL765による治療から利益を得る可能性が低いので、XL765による治療をおこなわないことが選択される。

#### 【0325】

### 実施例36 - XL765による治療に適した固形腫瘍または乳癌および高レベルのLDHを有する被験体の選択

被験体が、固形腫瘍、乳癌、またはXL765による治療に感受性があることが知られているもしくは感受性があるのではないかと推測されている他の癌タイプを有すること、およびXL765による治療の候補であることを確認する。被験体から得た血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であるとは見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であるとは見なすことができる。XL765による治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベ

ルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。

【0326】

被験体が低いLDHレベルを有する場合、XL765以外の化合物による治療を選択する。被験体が高いLDHレベルを有する場合、XL765による治療（場合により他の薬剤と併用する）を治療レジメンとして選択する。

【0327】

実施例37 - 高レベルのLDHを有する大腸癌を有する被験体におけるパゾパニブの改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

腎細胞癌(RCC)の治療におけるパゾパニブの有効性を証明するために臨床試験をおこなった。

【0328】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してパゾパニブによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

【0329】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともパゾパニブにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることを見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であることを見なすことができる。ベバシズマブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にパゾパニブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、パゾパニブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、パゾパニブによる治療から利益を得る可能性が高いので、パゾパニブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、パゾパニブによる治療から利益を得る可能性が低いので、パゾパニブによる治療をおこなわないことが選択される。

【0330】

実施例38 - 高レベルのLDHを有する固形腫瘍を有する被験体におけるパゾパニブの改善された有効性を証明するための試験

被験体が固形腫瘍を有することを確認する。被験体を、適切な選択または除外基準に基づいてパゾパニブによる治療の候補として選択する。治療の前に、被験体の病状を特徴づけるために、画像検査、血液学的検査、および身体診察を含むがこれらに限定されない通常の評価をおこなう。さらに、被験体から得たコード化された血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHレベル測定の結果は治療期間の終わりまで被験体と照合しない。

10

20

30

40

50

しかしながら、研究に十分な力を与えるのに十分な数の低LDHレベルおよび高LDHレベルを有する被験体を採用することが可能となるようにサンプルの試験をおこなうことができる。

#### 【0331】

被験体は、パゾパニブを含むレジメンにより治療される。利用可能な被験体の数および試験の範囲に依存して、2つのレジメンを比較することも、すべての被験体に1つのレジメンで投与をおこなうことも可能である。被験体は、事前に決められた規則的または不規則な間隔で、全生存期間、無増悪生存期間、無増悪期間、および有害事象を含むがこれらに限定されない特定の治療成績について評価される。治療は、被験体が割り当てられたレジメンによる治療に陽性に応答し、制限的な有害事象が存在しない限り長く続ける。しかしながら、試験を終了させるために任意の治療ウィンドウを選択することが可能である。

10

#### 【0332】

研究の終了の際に、LDHレベル分析の結果を非盲検化し、被験体と照合する。特定の試験方法が利用可能なので、LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることを見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であることを見なすことができる。パゾパニブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にパゾパニブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、パゾパニブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、パゾパニブによる治療から利益を得る可能性が高いので、パゾパニブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、パゾパニブによる治療から利益を得る可能性が低いので、パゾパニブによる治療をおこなわないことが選択される。

20

30

#### 【0333】

実施例39 - 高レベルのLDHを有する大腸癌を有する被験体におけるセジラニブの改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

腎細胞癌(RCC)の治療におけるセジラニブの有効性を証明するために臨床試験をおこなった。

#### 【0334】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してセジラニブによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

40

#### 【0335】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともセジラニブにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることを見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベル

50

であり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であると見なすことができる。ペバシズマブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくはは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にセジラニブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、セジラニブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、セジラニブによる治療から利益を得る可能性が高いので、セジラニブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、セジラニブによる治療から利益を得る可能性が低いので、セジラニブによる治療をおこなわないことが選択される。

10

#### 【0336】

実施例40 - 高レベルのLDHを有する固形腫瘍を有する被験体におけるセジラニブの改善された有効性を証明するための試験

被験体が固形腫瘍を有することを確認する。被験体を、適切な選択または除外基準に基づいてセジラニブによる治療の候補として選択する。治療の前に、被験体の病状を特徴づけるために、画像検査、血液学的検査、および身体診察を含むがこれらに限定されない通常の評価をおこなう。さらに、被験体から得たコード化された血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHレベル測定の結果は治療期間の終わりまで被験体と照合しない。しかしながら、研究に十分な力を与えるのに十分な数の低LDHレベルおよび高LDHレベルを有する被験体を採用することが可能となるようにサンプルの試験をおこなうことができる。

20

#### 【0337】

被験体は、セジラニブを含むレジメンにより治療される。利用可能な被験体の数および試験の範囲に依存して、2つのレジメンを比較することも、すべての被験体に1つのレジメンで投与をおこなうことも可能である。被験体は、事前に決められた規則的または不規則な間隔で、全生存期間、無増悪生存期間、無増悪期間、および有害事象を含むがこれらに限定されない特定の治療成績について評価される。治療は、被験体が割り当てられたレジメンによる治療に陽性に応答し、制限的な有害事象が存在しない限り長く続ける。しかしながら、試験を終了させるために任意の治療ウィンドウを選択することが可能である。

30

#### 【0338】

研究の終了の際に、LDHレベル分析の結果を非盲検化し、被験体と照合する。特定の試験方法が利用可能なので、LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であると見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であると見なすことができる。ガネテスピブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくはは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にセジラニブを含むまたは含まない治療レジメンを選択す

40

50

るために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、セジラニブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、セジラニブによる治療から利益を得る可能性が高いので、セジラニブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、セジラニブによる治療から利益を得る可能性が低いので、セジラニブによる治療をおこなわないことが選択される。

【0339】

実施例41 - 高レベルのLDHを有する大腸癌を有する被験体におけるアキシチニブの改善された有効性を証明するための治療成績の特性評価

大腸癌(CRC)の治療におけるアキシチニブの有効性を証明するために臨床試験をおこなった。

【0340】

カルテ審査をおこなって、1種以上の低酸素マーカー、特にLDHのレベルが、その被験体に関してアキシチニブによる治療の前、および場合により治療中に分析されたかどうかを決定する。低酸素マーカーのレベルに関する情報が入手可能でない場合には、その研究の被験体から得た保管された血清サンプルをLDHレベルに関して分析して、LDHレベルを考慮して治療成績を分析する。

【0341】

あらかじめ、それぞれの群、または少なくともアキシチニブにより治療された群に含まれる被験体を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて高LDHレベルおよび低LDHレベルに分割する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。ペバシズマブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にアキシチニブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、アキシチニブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、アキシチニブによる治療から利益を得る可能性が高いので、アキシチニブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、アキシチニブによる治療から利益を得る可能性が低いので、アキシチニブによる治療をおこなわないことが選択される。

【0342】

実施例42 - 高レベルのLDHを有する種々の癌タイプを有する被験体におけるアキシチニブの改善された有効性を証明するための試験

被験体が、肝細胞癌、固形腫瘍、肺癌、悪性中皮腫、腎細胞癌、腺癌、副腎皮質癌、副腎皮質新生物、鼻咽頭癌、軟部肉腫、大腸癌、前立腺癌、黒色腫、膀胱癌、胃癌、乳癌、甲状腺癌、および急性骨髄性白血病(AML)または骨髄異形性症候群を有することを確認する。被験体を、適切な選択および除外基準に基づいてアキシチニブによる治療の候補として選択する。治療の前に、被験体の病状を特徴づけるために、画像検査、血液学的検査、および身体診察を含むがこれらに限定されない通常の評価をおこなう。さらに、被験体から得たコード化された血清サンプルを試験してLDHレベルを測定する。LDHレベル測定の結果は治療期間の終わりまで被験体と照合しない。しかしながら、研究に十分な力を与えるの

に十分な数の低LDHレベルおよび高LDHレベルを有する被験体を採用することが可能となるようにサンプルの試験をおこなうことができる。

【0343】

被験体は、アキシチニブを含むレジメンにより治療される。利用可能な被験体の数および試験の範囲に依存して、2つのレジメンを比較することも、すべての被験体に1つのレジメンで投与をおこなうことも可能である。被験体は、事前に決められた規則的または不規則な間隔で、全生存期間、無増悪生存期間、無増悪期間、および有害事象を含むがこれらに限定されない特定の治療成績について評価される。治療は、被験体が割り当てられたレジメンによる治療に陽性に応答し、制限的な有害事象が存在しない限り長く続ける。しかしながら、試験を終了させるために任意の治療ウィンドウを選択することが可能である。

10

【0344】

研究の終了の際に、LDHレベル分析の結果を非盲検化し、被験体と照合する。特定の試験方法が利用可能なので、LDHの量を、試験をおこなう部位の正常上限値(ULN)に基づいて低いまたは高いものとして採点する。ULN以下の値は低いと見なされる。ULNよりも大きい値は高いと見なされる。あるいは、低LDHは0.8 ULN以下のレベルであり、高LDHは0.8 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。あるいは、低LDHは1.2または1.5 ULN以下のレベルであり、高LDHはそれぞれ1.2または1.5 ULNよりも大きいすべての値であることと見なすことができる。アキシチニブによる治療に対する被験体の応答の予測におけるLDHレベルの予測力を増大させるために、高ULN群および低ULN群をさらに階層化すること、例えば、ULNの1~<2倍または1~<3倍等のLDHレベルを有するものを中程度または少し上昇したLDHレベルを有する群に入れることも可能である。LDHのアイソフォームまたはサブユニットの比、例えば、LDHA対LDHB、またはLDH4および/もしくはLDH5対LDH1もしくはは総LDHのULN値の比も、高レベルおよび低レベルの低酸素状態を決定するために使用することができる。本出願に提供されるものなどの他のカットオフ値も選択することができる。統計的分析を用いて適切なカットオフ値を選択することができる。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、被験体にアキシチニブを含むまたは含まない治療レジメンを選択するために使用される。分析の結果は、さらに、ULNレベルに基づいて、アキシチニブによる治療から利益を得る可能性が高い被験体を選択するために使用される。高レベルのLDHを有する被験体は、アキシチニブによる治療から利益を得る可能性が高いので、アキシチニブによる治療をおこなうことが選択される。低レベルのLDHを有する被験体は、アキシチニブによる治療から利益を得る可能性が低いので、アキシチニブによる治療をおこなわないことが選択される。

20

30

【0345】

実施例43 - 被験体サンプルにおけるLDHアイソフォームの活性レベルを評価する方法

ヒト腫瘍細胞系HCT116(ATCC #CRL-247; Schroy PC, et al. Cancer 76: 201-209, 1995)および786-O(ATCC #CRL-1932; Williams RD, et al. In Vitro 12: 623-627, 1976)を、アメリカ培養細胞系統保存機関(American Type Culture Collection)(Manassus, Virginia, USA)より入手し、通常の方法を使用して移植に十分な数の細胞が得られるまで培養した。研究は、移植の時点で7~12週齢の動物を用いて実施した。HCT116腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、細胞をトリプシン処理し、PBS中で洗浄し、50%のBDマトリゲル(Matrigel)(登録商標)基底膜マトリックス(BD Biosciences(登録商標)、Bedford, Massachusetts, USA)を加えたMcCoy改変培地中に $75 \times 10^6$ 細胞/mlの濃度で再懸濁した。786-O腫瘍細胞をヌードマウスに移植するために、細胞を上記の通りトリプシン処理し、PBS中で洗浄し、50%のBDマトリゲル(登録商標)基底膜マトリックスを加えたRPMI 1640培地に $75 \times 10^6$ 細胞/mlの濃度で再懸濁した。27ゲージの針と1 ccシリンジを用いて、0.1 mlの細胞懸濁液をヌードマウスの脂肪体(corpus adiposum)の中に注入した。corpus adiposumは、腹部の右4分の1区間の腹側腹部内臓(ventral abdominal viscera)の中のos coxae(寛骨)とos femoris(大腿骨)の接合部に位置する脂肪体である。この位置は触診および外部のキャリパーを用いる腫瘍の測定を可能にする。腫瘍の幅(W)、長さ(L)および厚さ(T)のキャリパー測定により、腫瘍体積(V)を次の式： $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$ を用いて計算した。動

40

50

物を、各群の平均腫瘍体積が投与の開始時点で同じになるように処理群に無作為化した。

【0346】

適切な時点で腫瘍を有するマウスから血液を採取して血清を調製し、その血清を後の分析のために凍結した。血液の採取と同じ日に、腫瘍の幅(W)、長さ(L)および厚さ(T)のキャリパー測定により腫瘍体積(V)を次の式： $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$ を用いて計算した。血清サンプルの採取が終了した後、血清サンプルをゲル電気泳動により分離した。電気泳動の後、ゲル内アッセイを用いて酵素反応により5つのイソ酵素のバンドを可視化した。LDH活性を評価するために、乳酸塩、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD<sup>+</sup>)、ニトロブルーテトラゾリウム(NBT)、およびフェナジンメトサルフェート(PMS)を加えた。LDHは、乳酸塩をピルビン酸塩に変換し、NAD<sup>+</sup>をNADHに還元する。NADHからの水素がPMSによりNBTに伝達されてこれを還元し、紫色のホルマゼン色素を生成する。それぞれのLDHイソ酵素活性のパーセンテージならびにLDH5の相対量をデンストメトリー(Beckman Appraise densitometer, Beckman Coulter Inc.またはSebia (GELSCAN, Sebia Inc))により測定した。存在する総LDH(すなわち、LDH5、LDH4、LDH3、LDH2、およびLDH1を合わせた量)に対するLDH5タンパク質およびLDH5活性のパーセンテージを計算して、腫瘍体積に対してグラフ化した。結果を図1A~Dに示す。

10

【0347】

図1Aおよび1Bは、ゲル内アッセイにより測定された総LDH活性のパーセントとしてLDH5活性の量を示す。示される通り、HCT116腫瘍は、7860腫瘍と比較した場合に、実質的により大きい総LDH活性に対するLDH5活性のパーセンテージを有した。図1Cおよび1Dは、観察されるLDH5の相対的活性の差異にもかかわらず、存在するLDH5タンパク質の総LDHと比較した量は、両方の腫瘍タイプにおいてほぼ同じであることを示している。

20

【0348】

実施例44 - 種々の化学療法剤による治療に対する低酸素および非低酸素腫瘍の応答の評価

ヒト細胞系HCT116および786-0を用いて、腫瘍が相対的に高レベルおよび低レベルのLDH5を有する(高レベルおよび低レベルの低酸素状態を示す)腫瘍モデルを前の実施例に記載した通りに確立した。このモデルを用いてさまざまな化学療法剤を試験して、相対的LDH5活性レベルにより示される低酸素腫瘍および非低酸素腫瘍において、応答における差異が観察されるかどうかを測定した。

30

【0349】

上記の通り、HCT116および786-0細胞を培養して、前の実施例の方法を用いてヌードマウスに移植した。腫瘍の成長はキャリパーを用いて測定した。種々の薬剤による治療の前に、腫瘍を約150 mm<sup>3</sup>の体積になるまでin vivoで発達させた。これには、典型的には移植後2~3週間を要した。動物を、各群の平均腫瘍体積が投薬の開始時点で同じになるように治療群に無作為化した。

【0350】

マウスに下の表に示す通りの薬剤を投与した。

【表 2】

薬剤	提案されるメカニズム	用量	頻度
テムシロリムス	mTOR 阻害剤	0.4 mg/kg	1 x/週、I. V.
XL765	PI3K/mTOR 阻害剤	30 mg/kg	5 x/週 P. O.
エルロチニブ	EGFR 阻害剤	40 mg/kg	1x/週、P. O.
		25 mg/kg	
		10 mg/kg	
ソラフェニブ	VEGFR 阻害剤	30 mg/kg	5 x/週 P. O
		10 mg/kg	
スーテント	VEGFR 阻害剤	25 mg/kg	5x/週 P. O.
		10 mg/kg	
BEZ235	PI3K/mTOR 阻害剤	10 mg/kg	5x/週、P. O.
パタラニブ	VEGFR 阻害剤	50 mg/kg	5x/週、P. O
ベバシズマブ	抗 VEGF	4 mg/kg	3x/週、I. P.
		1 mg/kg	
セツキシマブ	抗 EGFR	1mg/kg	2x/週、I. P.
		0.25mg/kg	
		0.08 mg/kg	
パニツムマブ	抗 EGFR	1 mg/kg	2x/週、I. P.
		0.2 mg/kg	
		0.05 mg/kg	

10

20

## 【0351】

腫瘍の移植の日から約40日後まで、研究の過程を通して腫瘍体積をモニターした。研究の正確な日数は、例えば、移植から腫瘍が所望の体積になるまでの日数を含む多くの要因に依存する。この研究により、エルロチニブ、XL765、パタラニブ、およびベバシズマブが、高レベルの低酸素状態の腫瘍、すなわちHCT116腫瘍において、低レベルの低酸素状態の腫瘍、すなわち7860腫瘍よりも、腫瘍の成長を遅らせるのにより有効であったことが証明された。

30

## 【0352】

## ベバシズマブ

ベバシズマブ(Avastin(登録商標))により治療された動物の代表的な結果を図2A~2Bに示す。ベバシズマブ投与および治療されない対照のそれぞれについての平均腫瘍体積を、腫瘍移植後の日数に対してグラフ化した。成長曲線をプロットした。ベバシズマブを投与した日を上向きの三角形により示す。実験最終日の%T/C(治療/対照)値をそれぞれの成長曲線の最後に示す。図2Aは、HCT116低酸素腫瘍において、高用量のベバシズマブ(4 mg/kg)が対照と比較して腫瘍の成長を減少させたことを示し( $p = 0.0424$ )、同時に、低濃度のベバシズマブを使用した治療では腫瘍の成長を減少させるわずかの傾向を示す( $p = 0.1274$ )。7860腫瘍においては、結果は逆転する。最も大きい腫瘍量はより高い用量のベバシズマブにより治療されたマウスにおいて観察され( $p = 0.011$ )、低容量のベバシズマブと対照マウスの間には腫瘍量における有意の差異はない( $p = 0.437$ )。

40

## 【0353】

## バラタニブ(valatanib)

バラタニブにより治療された動物の代表的な結果を図3A~3Bに示す。バラタニブ治療および治療されない対照のそれぞれについての平均腫瘍体積を、腫瘍移植後の日数に対してグラフ化した。成長曲線をプロットした。バラタニブを投与した日を上向きの三角形により示す。実験最終日の%T/C(治療/対照)値をそれぞれの成長曲線の最後に示す。図3Aは、HCT116低酸素腫瘍において、バラタニブが対照と比較して腫瘍の成長を減少させたこと

50

を示す( $p = 0.1209$ )。7860腫瘍において、バラタニブと対照群との間に腫瘍量における差異は存在しない( $p = 0.7805$ )。

【0354】

XL765

XL765により治療された動物の代表的な結果を図4A～4Bに示す。XL765治療および治療されない対照のそれぞれについての平均腫瘍体積を、腫瘍移植後の日数に対してグラフ化した。成長曲線をプロットした。XL765を投与した日を上向きの三角形により示す。実験最終日の%T/C(治療/対照)値をそれぞれの成長曲線の最後に示す。図4Aは、HCT116低酸素腫瘍において、XL765が対照と比較して腫瘍の成長速度を減少させたことを示す( $p = 0.009$ )。7860腫瘍において、バラタニブと対照群との間に腫瘍量における差異は存在しない( $p = 0.7682$ )。

10

【0355】

エルロチニブ

エルロチニブにより治療された動物の代表的な結果を図5A～5Bに示す。エルロチニブ治療および治療されない対照のそれぞれについての平均腫瘍体積を、腫瘍移植後の日数に対してグラフ化した。成長曲線をプロットした。エルロチニブを投与した日を上向きの三角形により示す。実験最終日の%T/C(治療/対照)値をそれぞれの成長曲線の最後に示す。図5Aは、HCT116低酸素腫瘍において、エルロチニブが対照と比較して腫瘍の成長速度を減少させたことを示す( $p = 0.0224$ )。7860腫瘍において、バラタニブと対照群との間に腫瘍量における差異は存在しない( $p = 0.8548$ )。

20

【0356】

テムシロリムス、ソラフェニブ、スーテント、BEZ235、セツキシマブ、パニツムマブ、およびガネテスピブは、より高いレベルの低酸素状態の腫瘍、すなわちHCT116腫瘍においてよりすぐれた作用を有することが見いだされなかった。

【0357】

参照による組み入れ

この明細書において言及したすべての出版物、特許、および特許出願は、それぞれの独立した出版物または特許出願が具体的におよび個々に参照により組み入れられることを指示されたのと同じ程度に、参照により本明細書に組み入れられる。

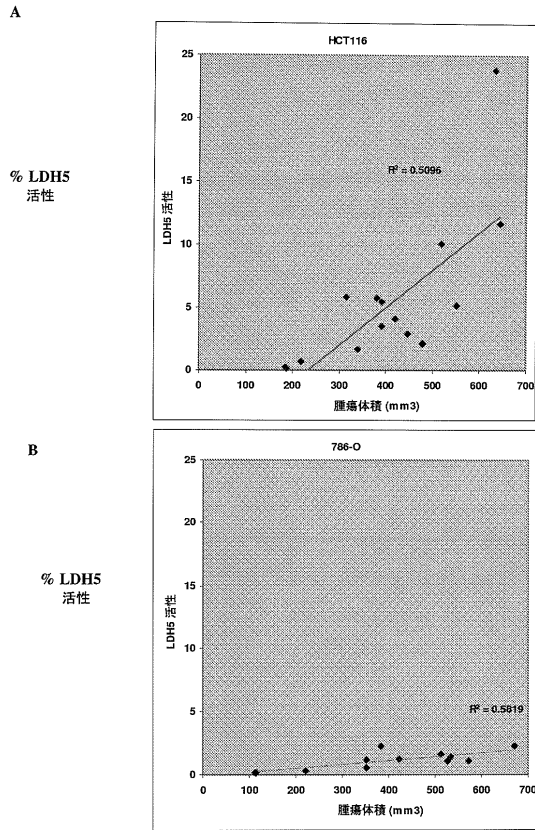
【0358】

同等物

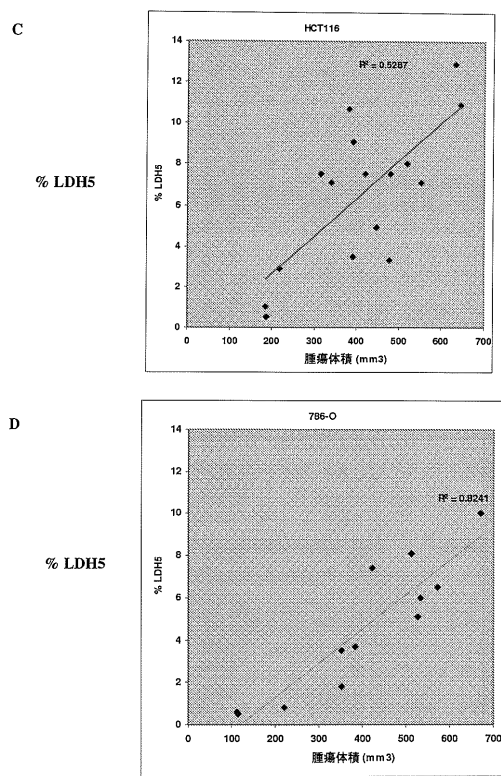
当業者は、本明細書に記載された本発明の特定の実施形態に対する多くの同等物を、認識するであろうし、または日常おこなう程度の実験を用いて確認することができるであろう。そのような同等物は、以下の特許請求の範囲により包含されることが意図されている。

30

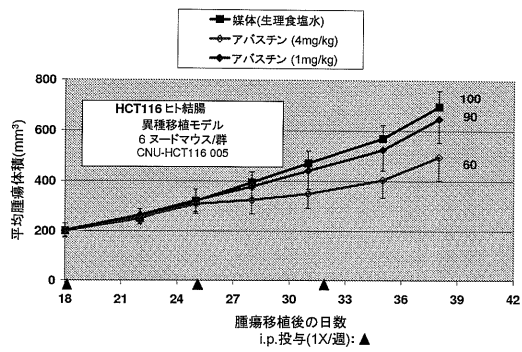
【図 1 A B】



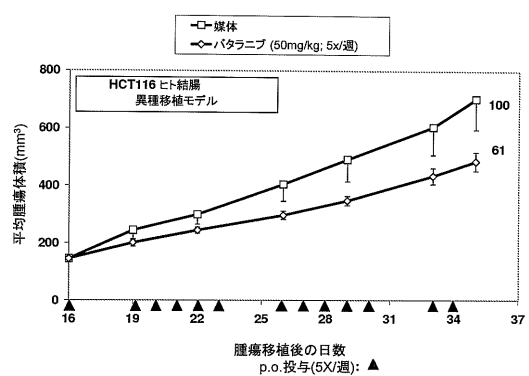
【図 1 C D】



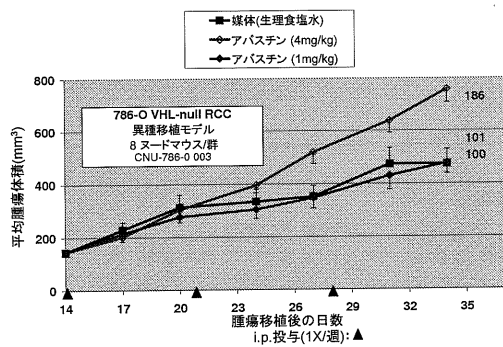
【図 2 A】



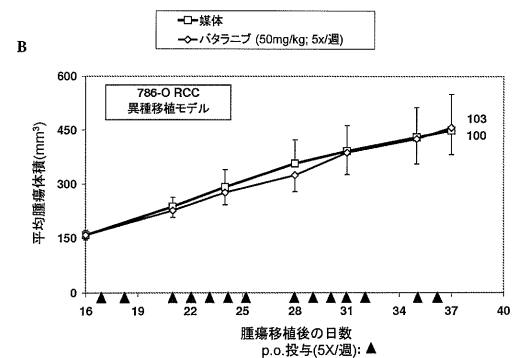
【図 3 A】



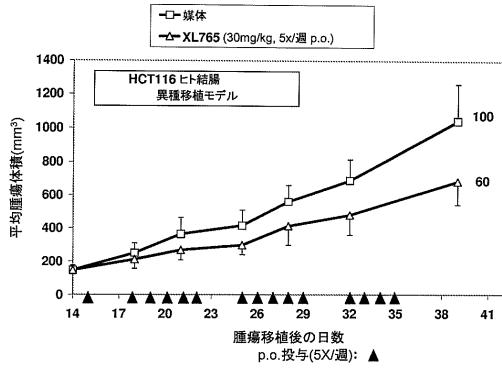
【図 2 B】



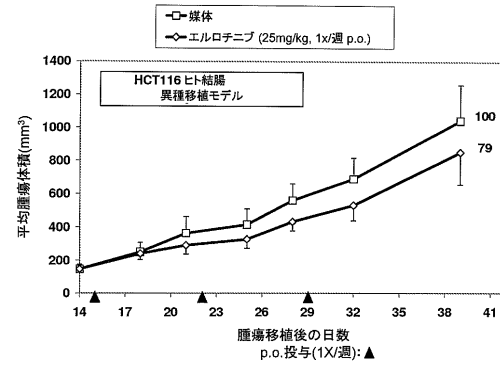
【図 3 B】



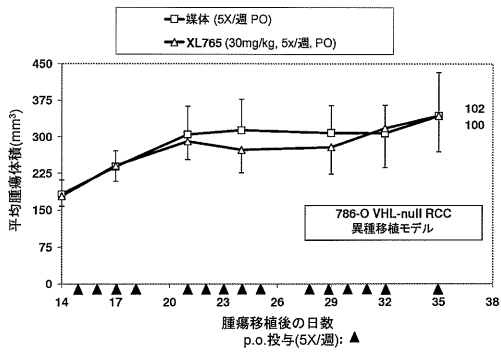
【図 4 A】



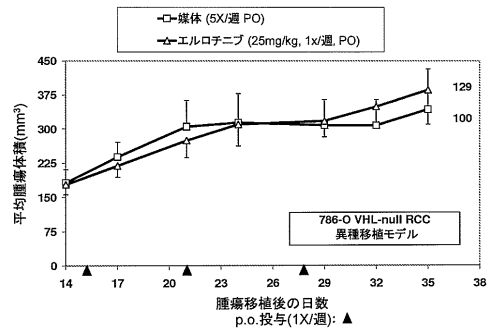
【図 5 A】



【図 4 B】



【図 5 B】



【手続補正書】

【提出日】平成25年8月16日(2013.8.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2014503499000001.app

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/061440

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4196 A61K31/436 A61K31/437 A61K31/4439 A61K31/502  
 A61K31/506 A61K31/517 A61K39/395 A61P35/00 A61K31/395

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COLGAN STEPHEN M ET AL: "Hypoxia-induced lactate dehydrogenase expression and tumor angiogenesis", CLINICAL COLORECTAL CANCER, C I G MEDIA GROUP, L.P, US, vol. 6, no. 6, 1 March 2007 (2007-03-01), pages 442-446, XP009155359, ISSN: 1533-0028	1-17, 55-70, 105-108, 112
Y	page 444 - page 445, paragraph 1; figure 1	1-17, 55-70, 105-108, 112
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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 document 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

17 January 2012

Date of mailing of the international search report

27/03/2012

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

Loher, Florian

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/061440

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>YANG ZHEN FAN ET AL: "High doses of tyrosine kinase inhibitor PTK787 enhance the efficacy of ischemic hypoxia for the treatment of hepatocellular carcinoma: dual effects on cancer cell and angiogenesis", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, AMERICAN ASSOCIATION OF CANCER RESEARCH, US, vol. 5, no. 9, 1 September 2006 (2006-09-01), pages 2261-2270, XP009155355, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0149 figure 6 page 2269, left-hand column, last paragraph</p> <p>-----</p>	1-117
X	<p>ERIC VAN CUTSEM ET AL: "Phase III Trial of Bevacizumab in Combination With Gemcitabine and Erlotinib in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 27, no. 13, 23 May 2009 (2009-05-23), pages 2231-2237, XP055013434, US ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2008.20.0238</p>	1-17, 55-70, 105-108
Y	<p>page 2233, right-hand column</p> <p>-----</p>	1-17, 55-70, 105-108, 112
X	<p>US 2008/318241 A1 (DANG LONG HOANG [US] ET AL) 25 December 2008 (2008-12-25)</p> <p>paragraphs [0045], [0053]</p> <p>-----</p>	1-3, 55-57, 105,107, 108

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/US2011/061440**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

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

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-17, 55-70, 105, 107, 108(all partially)

**Remark on Protest**

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

International Application No. PCT/US2011/061440

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

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

1. claims: 1-17, 55-70, 105, 107, 108(all partially)

Use of bevacizumab for the treatment of a cancer with a high level of hypoxia

---

2. claims: 1-17, 55-70, 105, 107, 109(all partially)

Use of ganetespib for the treatment of a cancer with a high level of hypoxia

---

3. claims: 1-17, 55-70, 105, 107, 110(all partially)

Use of temsirolimus for the treatment of a cancer with a high level of hypoxia

---

4. claims: 1-17, 55-70, 105, 107, 111(all partially)

Use of erlotinib for the treatment of a cancer with a high level of hypoxia

---

5. claims: 1-17, 55-70, 105, 107, 112(all partially)

Use of PTK787 for the treatment of a cancer with a high level of hypoxia

---

6. claims: 1-17, 55-70, 105, 107, 113(all partially)

Use of BEZ235 for the treatment of a cancer with a high level of hypoxia

---

7. claims: 1-17, 55-70, 105, 107, 114(all partially)

Use of XL765 for the treatment of a cancer with a high level of hypoxia

---

8. claims: 1-17, 55-70, 105, 107, 115(all partially)

Use of pazopanib for the treatment of a cancer with a high level of hypoxia

---

9. claims: 1-17, 55-70, 105, 107, 116(all partially)

Use of cediranib for the treatment of a cancer with a high level of hypoxia

International Application No. PCT/US2011/061440

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

---

10. claims: 1-17, 55-70, 105, 107, 117(all partially)

Use of axitinib for the treatment of a cancer with a high  
level of hypoxia

---

11. claims: 18-54, 88-104(completely); 105, 106, 108-117(partially)

A diagnostic method and the manufacture of a test to  
identify a subgroup of cancer patients which is likely to  
respond to treatment with bevacizumab, ganetespib,  
temsirolimus, erlotinib, PTK787, BEZ235, XL765, pazopanib,  
cediranib or axitinib

---

12. claims: 71-87(completely); 105, 108-117(partially)

A business method for decreasing health care costs

---

### Information on patent family members

PCT/US2011/061440

Patent document  
cited in search report

Publication date

Patent family member(s)

Publication date

US 2008318241	A1	25-12-2008	NONE
---------------	----	------------	------

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/502 (2006.01)	A 6 1 K 31/502	
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
C 1 2 Q 1/26 (2006.01)	C 1 2 Q 1/26	
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68	A

- (31)優先権主張番号 61/415,122  
 (32)優先日 平成22年11月18日(2010.11.18)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/510,648  
 (32)優先日 平成23年7月22日(2011.7.22)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/415,147  
 (32)優先日 平成22年11月18日(2010.11.18)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/415,136  
 (32)優先日 平成22年11月18日(2010.11.18)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/510,660  
 (32)優先日 平成23年7月22日(2011.7.22)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/415,155  
 (32)優先日 平成22年11月18日(2010.11.18)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 61/510,653  
 (32)優先日 平成23年7月22日(2011.7.22)  
 (33)優先権主張国 米国(US)

(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, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, KM, 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, 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, VN

- (74)代理人 100125508  
 弁理士 藤井 愛  
 (72)発明者 ブラックマン, ロナルド, ケー.  
 アメリカ合衆国 0 2 4 4 6 マサチューセッツ州, ブルックライン, ナンバー 2, ソーワル ア  
 ベニュー 1 4 0  
 (72)発明者 ブコビック, ボジョ

アメリカ合衆国 0 1 8 9 0 マサチューセッツ州, ウィンチェスター, ワイルドウッド ストリート 5 1

F ターム(参考) 2G045 AA13 AA16 AA24 AA25 AA26 AA29 AA40 BA13 BB24 CA25  
CA26 CB01 CB02 CB03 CB04 CB17 DA14 DA20 DA36 FA34  
FB01 FB02 FB03 FB15 GC12  
4B063 QA01 QA07 QQ24 QQ27 QQ53 QR08 QR42 QR55 QR57 QR62  
QS25 QS26 QS36 QX02  
4C085 AA14 CC23 EE01 GG01 GG02 GG04 GG08 GG10  
4C086 AA01 AA02 BC37 BC41 BC42 BC46 BC52 BC60 CB05 CB22  
GA07 GA08 MA01 MA04 MA07 NA05 NA14 ZB26 ZB27