

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和1年12月26日(2019.12.26)

【公表番号】特表2018-534296(P2018-534296A)

【公表日】平成30年11月22日(2018.11.22)

【年通号数】公開・登録公報2018-045

【出願番号】特願2018-521907(P2018-521907)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/5025	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/5395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 1 2 Q	1/6827	(2018.01)
C 1 2 Q	1/6869	(2018.01)
C 1 2 Q	1/6886	(2018.01)
C 1 2 N	5/09	(2010.01)
C 1 2 N	15/12	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/5025	
G 0 1 N	33/50	P
G 0 1 N	33/53	M
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/5395	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 1 2 Q	1/6827	Z
C 1 2 Q	1/6869	Z
C 1 2 Q	1/6886	Z
C 1 2 N	5/09	Z N A
C 1 2 N	15/12	

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月25日(2019.10.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

Trk関連がんを有する対象の処置方法のための組成物であって、前記方法が

(a) 1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬を該対象に、ある一定の期間にわたって投与する段階;

(b) (a)の後、該対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、5

89、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) アミノ酸位置545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の点変異を有するかどうかを判定する段階;ならびに

(c) 1回または複数回の用量の第2のTrk阻害薬またはその薬学的に許容される塩を含む処置を、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象に施す段階;あるいは

(d) さらに用量の第1のTrk阻害薬を、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の点変異も、(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の点変異も、(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の点変異も有していないがん細胞を有する対象に投与する段階

を含み、前記第1のTrk阻害薬が、エントレクチニブ (N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド]; (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミドスルファート; カボザンチニブ ((N-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド))]; ドバチニブ (dovatinib) (4-アミノ-5-フルオロ-3-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]キノリン-2(1H)-オン-2-ヒドロキシプロパン酸塩水和物); ベリザチニブ (belizatinib) (4-フルオロ-N-(6-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((1s,4s)-4-(イソプロピルカルバモイル)シクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ベンズアミド); シトラバチニブ (N-(3-フルオロ-4-((2-(5-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド); PLX7486; アルチラチニブ (altiratinib) (N-(4-((2-(シクロプロパンカルボキサミド)ピリジン-4-イル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド); および AZD7451 ((S)-N-(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル)-3-(5-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-アミン)) からなる群より選択され、

前記第2のTrk阻害薬が、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペン

タシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、組成物。

【請求項2】

第1のTrk阻害薬がエントレクチニブ(N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド)であり、かつ第2のTrk阻害薬が、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択されるか、または

第1のTrk阻害薬がエントレクチニブ(N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド)であり、かつ第2のTrk阻害薬が、

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択されるか、または、

第1のTrk阻害薬がエントレクチニブ(N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド)であり、かつ第2のTrk阻害薬が、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

第1のTrk阻害薬が エントレクチニブ (N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド) であり、かつ第2のTrk阻害薬が、

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

第1のTrk阻害薬が (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミドスルファート であり;かつ第2のTrk阻害薬が、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択されるか、または、

第1のTrk阻害薬が(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミドスルファートであり;かつ第2のTrk阻害薬が、

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択されるか、または、

第1のTrk阻害薬が(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミドスルファートであり;かつ第2のTrk阻害薬が、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

第1のTrk阻害薬が(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミドスルファートであり;かつ第2のTrk阻害薬が、

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,2}

⁵]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

Trk関連がんを有する対象の処置方法のための組成物であって、前記方法が

(a) がんを有しておりかつ以前に1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬を投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する段階;

(b) 第2のTrk阻害薬か、または段階(a)の単独療法としての第1のTrk阻害薬を含まない処置かを、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象に施す段階;あるいは

(c) さらに用量の段階(a)の第1のTrk阻害薬を、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の点変異も、(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタン

パク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の点変異も、(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の点変異も有していないがん細胞を有する対象に投与する段階

を含み、前記段階(b)は1回または複数回の用量の第2のTrk阻害薬を投与することを含み、前記第2のTrk阻害薬が、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.

$0^7, 1^2, 0^{21, 25}]$ ペンタコサ-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13, 16-ジオキサ-2, 11, 20, 21, 24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2, 6, 0^{7, 12, 0^{21, 25}}}]-ペンタコサ-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9, 15, 15-トリフルオロ-13-オキサ-2, 11, 17, 21, 22, 25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2, 6, 0^{7, 12, 0^{22, 26}}}]ヘキサコサ-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-ヘプタエン-18-オン;

(6R, 13S)-9-フルオロ-13-メチル-2, 11, 15, 19, 20, 23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.^{1, 7, 11, 0^{2, 6, 0^{20, 24}}}]ペンタコサ-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-ヘキサエン-16, 25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15, 15-ジメチル-13-オキサ-2, 11, 17, 21, 22, 25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2, 6, 0^{7, 12, 0^{22, 26}}}]ヘキサコサ-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4, 4, 9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2, 17, 21, 22, 25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2, 6, 0^{7, 12, 0^{22, 26}}}]ヘキサコサ-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-ヘプタエン-18-オン;

(6R, 15S)-9-フルオロ-15-メチル-2, 11, 16, 20, 21, 24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2, 6, 0^{7, 12, 0^{21, 25}}}]ペンタコサ-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-ヘプタエン-17-オン;

(6R, 15R)-9-フルオロ-15-メチル-2, 11, 16, 20, 21, 24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2, 6, 0^{7, 12, 0^{21, 25}}}]ペンタコサ-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、組成物。

【請求項 7】

がんを有する対象の処置方法のための組成物であって、前記方法が

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象を特定する段階;ならびに

特定された該対象に、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置を施す段階を含む、組成物。

【請求項 8】

前記第2のTrk阻害薬または前記化合物が、(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オンである、請求項6または7に記載の方法。

【請求項 9】

前記がんが、腺癌、副腎皮質癌、副腎皮質神経芽細胞腫、肛門の扁平上皮癌、虫垂腺癌、膀胱尿路上皮癌、胆管腺癌、膀胱癌、膀胱尿路上皮癌、骨の脊索腫、骨髄白血病（リンパ球性慢性）、骨髄白血病（非リンパ球性急性骨髄性）、骨髄リンパ増殖性疾患、骨髄の多発性骨髄腫、骨肉腫、脳の星状細胞腫、脳の膠芽細胞腫、脳の髄芽細胞腫、脳の髄膜腫、脳の乏突起膠腫、乳房の腺様嚢胞癌、乳癌、非浸潤性乳管癌、浸潤性乳管癌、乳房の浸潤性小葉癌、乳房の化生性癌、子宮頸部神経内分泌癌、子宮頸部の扁平上皮癌、結腸腺癌、結腸のカルチノイド腫瘍、十二指腸腺癌、類内膜腫瘍、食道腺癌、目の眼内黒色腫、目の眼内扁平上皮癌、目の涙管癌、ファローピウス管の漿液性癌、胆嚢腺癌、胆嚢のグロムス腫瘍、胃食道接合部の腺癌、頭頸部の腺様嚢胞癌、頭頸部癌、頭頸部の神経芽細胞腫、頭頸部の扁平上皮癌、腎臓のクロモフォア（chromophore）癌、腎臓の髄様癌、腎臓の腎細胞癌、腎臓の腎乳頭状癌、腎臓の肉腫様癌、腎臓の尿路上皮癌、白血病（リンパ球性）、肝臓の胆管癌、肝臓の肝細胞癌、肺腺癌、肺腺扁平上皮癌、肺の非定型カルチノイド、肺癌肉腫、肺大細胞神経内分泌癌、肺の非小細胞肺癌、肺肉腫、肺肉腫様癌、肺の小細胞癌、肺の小細胞未分化癌、肺の扁平上皮癌、リンパ節のリンパ腫（びまん性大細胞型B細胞）、リンパ節のリンパ腫（濾胞性リンパ腫）、リンパ節のリンパ腫（縦隔B細胞）、リンパ節のリンパ腫（形質芽細胞性肺腺癌）、リンパ腫（濾胞性リンパ腫）、非ホジキンリンパ腫、鼻咽頭および副鼻腔の未分化癌、卵巣癌、卵巣癌肉腫、卵巣の明細胞癌、卵巣の上皮性癌、卵巣の顆粒膜細胞腫瘍、卵巣の漿液性癌、膵臓癌、膵管腺癌、膵臓神経内分泌癌、腹膜中皮腫、腹膜の漿液性癌、胎盤の絨毛癌、胸膜中皮腫、前立腺の腺房腺癌、前立腺癌、直腸腺癌、直腸の扁平上皮癌、皮膚付属器癌、皮膚の基底細胞癌、皮膚の黒色腫、皮膚のメルケル細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、小腸腺癌、小腸の消化管間質腫瘍（GIST）、軟部組織の血管肉腫、軟部組織のユーイング肉腫、軟部組織の血管内皮腫、軟部組織の炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、軟部組織の平滑筋肉腫、軟部組織の脂肪肉腫、軟部組織の神経芽細胞腫、軟部組織の傍神経節腫、軟部組織の血管周囲類上皮細胞腫瘍、軟部組織肉腫、軟部組織の滑膜肉腫、胃腺癌、胃腺癌（びまん型）、胃腺癌（腸型）、胃腺癌（腸型）、胃の平滑筋肉腫、胸腺癌、胸腺の胸腺腫（リンパ球性）、甲状腺乳頭状癌、原発不明腺癌、原発不明癌、原発不明悪性新生物、原発不明黒色腫、原発不明肉腫様癌、原発不明扁平上皮癌、不明未分化神経内分泌癌、原発不明未分化小細胞癌、子宮癌肉腫、子宮の子宮内膜腺癌、子宮の子宮内膜腺癌（類内膜）、子宮の子宮内膜腺癌（乳頭状漿液性）、および子宮平滑筋肉腫からなる群より選択される、請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】

対象から得られた試料中のがん細胞が、（i）517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または（ii）545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または（iii）545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する段階；ならびに

（i）517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または（ii）545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または（iii）545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象はTrk阻害薬耐性がんを有する

と判定する段階

を含む、対象におけるTrk阻害薬耐性がんの存在を判定するインビトロ方法。

【請求項 1 1】

TrkAタンパク質が、G517R、A542V、V573M、F589L、F589C、G595S、G595R、F600L、F646V、C656Y、C656F、L657V、G667S、G667CおよびY676Sのアミノ酸置換のうちの1つもしくは複数を含む、および/またはTrkBタンパク質が、G545R、A570V、Q596E、Q596P、V601G、F617L、F617C、F617I、G623S、G623R、D624V、R630K、C682Y、C682F、L683VおよびG693Sのアミノ酸置換のうちの1つもしくは複数を含む、および/またはTrkCタンパク質が、G545R、A570V、F617L、G623R、D624V、C685Y、C685F、L686VおよびG696Aのアミノ酸置換のうちの1つもしくは複数を含む、請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物または請求項10に記載の方法。

【請求項 1 2】

(i) 前記NTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異が、573、589、595、599、600、646、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすものであり、および/または(ii) 前記NTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異が、596、601、617、623および630からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすものであり、および/または(iii) NTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異が、617および623からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすものである、請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物または請求項10に記載の方法。

【請求項 1 3】

TrkAタンパク質が、V573M、F589L、F589C、G595S、G595R、F600L、F646V、G667S、G667CおよびY676Sのアミノ酸置換のうちの1つもしくは複数を含む、および/またはTrkBタンパク質が、Q596E、Q596P、V601G、F617L、F617C、F617I、G623S、G623RおよびR630Kのアミノ酸置換のうちの1つもしくは複数を含む、および/またはTrkCタンパク質が、F617LおよびG623Rのアミノ酸置換のうちの1つもしくは複数を含む、請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物または請求項10に記載の方法。

【請求項 1 4】

TrkAタンパク質のアミノ酸位置517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676のうちの1つにおける変異をコードしているNTRK1遺伝子セグメントに各々特異的にハイブリダイズする1種類もしくは複数種類のプローブ;および/またはTrkBタンパク質のアミノ酸位置545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702のうちの1つにおける変異をコードしているNTRK2遺伝子セグメントに各々特異的にハイブリダイズする1種類もしくは複数種類のプローブ;および/またはTrkCタンパク質のアミノ酸位置545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705のうちの1つにおける変異をコードしているNTRK3遺伝子セグメントに各々特異的にハイブリダイズする1種類もしくは複数種類のプローブを含むキット。

【請求項 1 5】

TrkAタンパク質におけるV573M、F589L、F589C、G595S、G595R、D596V、F600L、F646V、C656Y、C656F、L657V、G667S、G667CおよびY676Sからなる群より選択される変異をコードしているNTRK1遺伝子セグメントに各々特異的にハイブリダイズする1種類もしくは複数種類のプローブ;および/または

TrkBタンパク質におけるG545R、A570V、Q596E、Q596P、V601G、F617L、F617C、F617I、G623S、G623R、D624V、R630K、C682Y、C682F、L683V、G693SおよびG713Sからなる群より選択される変異をコードしているNTRK2遺伝子セグメントに各々特異的にハイブリダイズする1種類もしくは複数種類のプローブ;および/または

TrkCタンパク質におけるG545R、A570V、F617L、G623R、D624V、C685Y、C685F、L686VおよびG696Aからなる群より選択される変異をコードしているNTRK3遺伝子セグメントに各々

特異的にハイブリダイズする1種類もしくは複数種類のプローブを含む、請求項14に記載のキット。

【請求項16】

Trk関連がんを有する対象の処置方法のための組成物であって、前記方法が

(a) 1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬を該対象に、ある一定の期間にわたって投与する段階；

(b) (a)の後、第2のTrk阻害薬を含む処置を該対象に施す段階を含み、前記第2のTrk阻害薬が(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オンであり、前記Trk関連がんが前記第1のTrk阻害薬に耐性である、組成物。

【請求項17】

前記対象が、段階(a)における1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬の投与後に、

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有すると特定される、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】

前記対象が、段階(a)における1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬の投与後に、

(i) 595のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 623のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有すると特定される、請求項16に記載の組成物。

【請求項19】

Trk関連がんを有する対象の処置方法のための組成物であって、前記方法が、1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬および第2のTrk阻害薬を該対象に投与する段階を含み、前記第2のTrk阻害薬が(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オンであり、前記Trk関連がんが前記第1のTrk阻害薬に耐性である、組成物。

【請求項20】

Trk関連がんを有する対象の処置方法のための組成物であって、前記方法が、1回または複数回の用量の第2のTrk阻害薬を該対象に投与する段階を含み、前記第2のTrk阻害薬が(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オンであり、前記Trk関連がんが前記第1のTrk阻害薬に耐性であるか、前記第1のTrk阻害薬への耐性が生じたものである、組成物。

【請求項21】

第1のTrk阻害薬が、(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミドスルファートおよび(N-[5-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド)からなる群から選択される、請求項16、19または20に記載の組成物。

【請求項22】

前記対象が、少なくとも1つの点変異を有すると特定される前に、事前に1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬を投与されており、前記少なくとも1つの点変異が、(i) 517

、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を含む、請求項19または20に記載の組成物。

【請求項23】

前記少なくとも1つの点変異が、(i) G517R、A542V、Q568x、V573M、F589L、F589C、G595S、G595R、F600L、R602x、F646V、C656Y、C656F、L657V、G667C、G667SおよびY676Sからなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) G545R、A570V、Q596E、Q596P、V601G、F617L、F617C、F617I、G623S、G623R、D624V、F628x、R630K、F672x、C682Y、C682F、L683V、G693SおよびY702xからなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) G545R、A570V、Q596x、F617L、G623R、D624V、F628x、R630x、F675x、C685Y、C685F、L686V、G696AおよびY705xからなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を含む、請求項17または22に記載の組成物。

【請求項24】

前記対象が、少なくとも1つの点変異を有すると特定される前に、事前に1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬を投与されており、前記少なくとも1つの点変異が、(i) 595のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 623のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を含み、前記少なくとも1つの点変異がTrk関連がんが発現している、請求項19または20に記載の組成物。

【請求項25】

少なくとも1つの点変異がTrkA G595R、TrkC G623Rまたはこれらの両方を含む、請求項18または24に記載の組成物。

【請求項26】

前記Trk関連がんが、腺癌、副腎皮質癌、副腎皮質神経芽細胞腫、肛門の扁平上皮癌、虫垂腺癌、膀胱尿路上皮癌、胆管腺癌、膀胱癌、膀胱尿路上皮癌、骨の脊索腫、骨髄白血病(リンパ球性慢性)、骨髄白血病(非リンパ球性急性骨髄性)、骨髄リンパ増殖性疾患、骨髄の多発性骨髄腫、骨肉腫、脳の星状細胞腫、脳の膠芽細胞腫、脳の髄芽細胞腫、脳の髄膜腫、脳の乏突起膠腫、乳房の腺様嚢胞癌、乳癌、非浸潤性乳管癌、浸潤性乳管癌、乳房の浸潤性小葉癌、乳房の化生性癌、子宮頸部神経内分泌癌、子宮頸部の扁平上皮癌、結腸腺癌、結腸のカルチノイド腫瘍、十二指腸腺癌、類内膜腫瘍、食道腺癌、目の眼内黒色腫、目の眼内扁平上皮癌、目の涙管癌、ファロービウス管の漿液性癌、胆嚢腺癌、胆嚢のグロムス腫瘍、胃食道接合部の腺癌、頭頸部の腺様嚢胞癌、頭頸部癌、頭頸部の神経芽細胞腫、頭頸部の扁平上皮癌、腎臓のクロモフォア(chromophore)癌、腎臓の髄様癌、腎臓の腎細胞癌、腎臓の腎乳頭状癌、腎臓の肉腫様癌、腎臓の尿路上皮癌、白血病(リンパ球性)、肝臓の胆管癌、肝臓の肝細胞癌、肺腺癌、肺腺扁平上皮癌、肺の非定型カルチノイド、肺癌肉腫、肺大細胞神経内分泌癌、肺の非小細胞肺癌、肺肉腫、肺肉腫様癌、肺の小細胞癌、肺の小細胞未分化癌、肺の扁平上皮癌、リンパ節のリンパ腫(びまん性大細胞型B細胞)、リンパ節のリンパ腫(濾胞性リンパ腫)、リンパ節のリンパ腫(縦隔B細胞)、リンパ節のリンパ腫(形質芽細胞性肺腺癌)、リンパ腫(濾胞性リンパ腫)、非ホジキンリンパ腫、鼻咽頭および副鼻腔の未分化癌、卵巣癌、卵巣癌肉腫、卵巣の明細胞癌、卵巣の上皮性癌、卵巣の顆粒膜細胞腫瘍、卵巣の漿液性癌、膵臓癌、膵管腺癌、膵臓神経

内分泌癌、腹膜中皮腫、腹膜の漿液性癌、胎盤の絨毛癌、胸膜中皮腫、前立腺の腺房腺癌、前立腺癌、直腸腺癌、直腸の扁平上皮癌、皮膚付属器癌、皮膚の基底細胞癌、皮膚の黒色腫、皮膚のメルケル細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、小腸腺癌、小腸の消化管間質腫瘍（GIST）、軟部組織の血管肉腫、軟部組織のユーイング肉腫、軟部組織の血管内皮腫、軟部組織の炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、軟部組織の平滑筋肉腫、軟部組織の脂肪肉腫、軟部組織の神経芽細胞腫、軟部組織の傍神経節腫、軟部組織の血管周囲類上皮細胞腫瘍、軟部組織肉腫、軟部組織の滑膜肉腫、胃腺癌、胃腺癌（びまん型）、胃腺癌（腸型）、胃腺癌（腸型）、胃の平滑筋肉腫、胸腺癌、胸腺の胸腺腫（リンパ球性）、甲状腺乳頭状癌、原発不明腺癌、原発不明癌、原発不明悪性新生物、原発不明黒色腫、原発不明肉腫様癌、原発不明扁平上皮癌、不明未分化神経内分泌癌、原発不明未分化小細胞癌、子宮癌肉腫、子宮の子宮内膜腺癌、子宮の子宮内膜腺癌（類内膜）、子宮の子宮内膜腺癌（乳頭状漿液性）、および子宮平滑筋肉腫からなる群より選択される、請求項16、19または20に記載の組成物。

。

【請求項 27】

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オンを含む、Trk関連がんの処置のための組成物であって、前記Trk関連がんが、(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミドスルファートおよび(N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド)からなる群から選択される第1のTrk阻害薬に耐性であるか、前記第1のTrk阻害薬への耐性が生じたものである、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0316

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0316】

他の態様

本発明を、その詳細な説明とともに説明したが、前述の説明は、实例を示すことを意図したものであって本発明の範囲を限定することを意図したものではなく、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲の範囲によって規定されることは理解されよう。他の局面、利点および変形例は、添付の特許請求の範囲の範囲内である。

また、本発明は以下を提供する

[1]

がんを有する対象の処置方法であって、

(a) 1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬を該対象に、ある一定の期間にわたって投与する段階;

(b) (a)の後、該対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) アミノ酸位置545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の点変異を有するかどうかを判定する段階;ならびに

(c) 1回または複数回の用量の第2のTrk阻害薬またはその薬学的に許容される塩を含む

処置を、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象に施す段階;あるいは

(d) さらなる用量の第1のTrk阻害薬を、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の点変異も、(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の点変異も、(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の点変異も有していないがん細胞を有する対象に投与する段階

を含む前記方法。

[2]

第1のTrk阻害薬が、エントレクチニブ (N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド]; (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミドスルファート; カボザンチニブ ((N-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド)); ドバチニブ (dovatinib) (4-アミノ-5-フルオロ-3-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]キノリン-2(1H)-オン-2-ヒドロキシプロパン酸塩水和物); ベリザチニブ (belizatinib) (4-フルオロ-N-(6-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((1s,4s)-4-(イソプロピルカルバモイル)シクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ベンズアミド); シトラバチニブ (N-(3-フルオロ-4-((2-(5-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド); PLX7486; アルチラチニブ (altiratinib) (N-(4-((2-(シクロプロパンカルボキサミド)ピリジン-4-イル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド); および AZD7451 ((S)-N-(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル)-3-(5-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-アミン)) からなる群より選択される、[1] または [2] に記載の方法。

[3]

第1のTrk阻害薬が、エントレクチニブ (N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド]; および (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミドスルファートからなる群より選択される、[1] に記載の方法。

[4]

第2のTrk阻害薬が、(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;
(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペン

タシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプ
タエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、[1]～[3]のいずれか一項に記載の方法。

[5]

第2のTrk阻害薬が、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、[1]～[4]のいずれか一項に記載の方法。

[6]

第2のTrk阻害薬が、

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ
ン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ
ン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリ
ミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリ
ミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-
イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、[1]～[4]のいずれか一項に記載の方法。

[7]

第2のTrk阻害薬が、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3
-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾ
ロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピ
ラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピ
ル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、[1]～[4]のいずれか一項に記載の方法。

[8]

第2のTrk阻害薬が、

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.0^{1,7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される、[1]～[4]のいずれか一項に記載の方法。

[9]

第1のTrk阻害薬がエントレクチニブ(N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ペンズアミド)であり;かつ第2のTrk阻害薬が、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、[1]に記載の方法。

[10]

第1のTrk阻害薬がエントレクチニブ (N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド) であり;かつ第2のTrk阻害薬が、

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、[1]に記載の方法。

[11]

第1のTrk阻害薬がエントレクチニブ (N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド) であり;かつ第2のTrk阻害薬が、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、[1]に記載の方法。

[12]

第1のTrk阻害薬がエントレクチニブ (N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド) であり;かつ第2のTrk阻害薬が、

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、[1]に記載の方法。

[13]

第1のTrk阻害薬が(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミドスルファートであり;かつ第2のTrk阻害薬が、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、[1]に記載の方法。

[14]

第1のTrk阻害薬が(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミドスルファートであり;かつ第2のTrk阻害薬が、

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、[1]に記載の方法。

[15]

第1のTrk阻害薬が(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミドスルファートであり;かつ第2のTrk阻害薬が、

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、[1]に記載の方法。

[16]

第1のTrk阻害薬が(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミドスルファートであり;かつ第2のTrk阻害薬が、

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、[1]に記載の方法。

[17]

段階(c)が、別の抗がん剤または抗がん療法を施すことをさらに含む、[1]～[16]
のいずれか一項に記載の方法。

[18]

がんを有する対象の処置方法であって、

(a) がんを有しておりかつ以前に1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬を投与され
た対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、60
0、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミ
ノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの
点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682
、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を
含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/
または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696およ
び705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパ
ク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定す
る段階;

(b) 第2のTrk阻害薬か、または段階(a)の単独療法としての第1のTrk阻害薬を含まな
い処置かを、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667
および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタ
ンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii
) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からな
る群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現
をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、59
6、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択さ
れる1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3
遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象に施す段階;あるいは

(c) さらに用量の段階(a)の第1のTrk阻害薬を、(i) 517、542、568、573、589、5
95、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは
は複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の点
変異も、(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693お
よび702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタン
パク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の点変異も、(iii) 545、570、596、601、617、6
23、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは
は複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の点
変異も有していないがん細胞を有する対象に投与する段階
を含む前記方法。

[19]

段階(b)が1回または複数回の用量の第2のTrk阻害薬を投与することを含み、第2のTrk
阻害薬が、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ

ン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコ

サ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される、[18]に記載の方法。

[20]

段階(b)が、別の抗がん剤または抗がん療法を施すことをさらに含む、[18]または[19]に記載の方法。

[21]

がんを有する対象の処置方法であって、

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象を特定する段階;ならびに

特定された該対象に、単独療法としての第1のTrk阻害薬を含まない処置を施す段階を含む前記方法。

[22]

がんを有する対象の処置方法であって、

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象を特定する段階;ならびに

特定された該対象に、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,22}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置を施す段階を含む前記方法。

[2 3]

別の抗がん剤または抗がん療法を施すことをさらに含む、[22]に記載の方法。

[2 4]

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質

の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有すると特定された対象の処置方法であって、該対象に、単独療法としての第1のTrk阻害薬を含まない処置を施す段階を含む前記方法。

[2 5]

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有すると特定された対象の処置方法であって、該対象に、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置を施す段階を含む前記方法。

[2 6]

別の抗がん剤または抗がん療法を施すことをさらに含む、[25]に記載の方法。

[2 7]

単独療法としての第1のTrk阻害薬を含まない治療有効量の処置を、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を対象が有していることを示す臨床記録を有する該対象に施す段階を含む、対象の処置方法。

[2 8]

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;
(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;
(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;
(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;
(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;
(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;
(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;
(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;
(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;
(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;
(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;
(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;
(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;
(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;
(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;
(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;
1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;
(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;
(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.0^{2,6}.0^{7,11}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;
(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-

オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される治療有効量の1種類または複数種類の化合物を、

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を対象が有していることを示す臨床記録を有する該対象に投与する段階を含む、対象の処置方法。

[29]

別の抗がん剤または抗がん療法を施す段階をさらに含む、[28]に記載の方法。

[30]

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象を特定する段階;ならびに

特定された該対象に対して、単独療法としての第1のTrk阻害薬を含まない処置を選択する段階

を含む、がんを有する対象に対する処置の選択方法。

[31]

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象を特定する段階;ならびに

特定された該対象に対して、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,2}5]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペン

タシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置を選択する段階を含む、がんを有する対象に対する処置の選択方法。

[3 2]

選択された前記処置が、別の抗がん剤または抗がん療法を施すことをさらに含む、[31]
に記載の方法。

[3 3]

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676
からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質
の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より
選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つ
もしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子
内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有すると特定された対象に対して、単独
療法としての第1のTrk阻害薬を含まない処置を選択する段階
を含む、がんを有する対象に対する処置の選択方法。

[3 4]

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ
ン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ
ン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ
ン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリ
ミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリ
ミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-
イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-
-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾ

ロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ [18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプ・BR>ヘコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ [16.5.2.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ [15.5.2.0^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置を、

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有すると特定された対象に対して選択する段階

を含む、がんを有する対象に対する処置の選択方法。

[3 5]

選択された前記処置が、別の抗がん剤または抗がん療法を施すことをさらに含む、 [34

」に記載の方法。

[3 6]

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象を特定する段階;ならびに

特定された該対象を、単独療法としての第1のTrk阻害薬を含まない処置に対して選択する段階

を含む、単独療法としての第1のTrk阻害薬を含まない処置に対する、がんを有する対象の選択方法。

[3 7]

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエ

ン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置に対する、がんを有する対象の選択方法であって、

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象を特定する段階;ならびに

特定された該対象を、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ

ン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置に対して選択する段階を含む前記方法。

[3 8]

選択された前記処置が、別の抗がん剤または抗がん療法を施すことをさらに含む、[37]に記載の方法。

[3 9]

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有すると特定された対象を、単独療法としての第1のTrk阻害薬を含まない処置に対して選択する段階を含む、単独療法としての第1のTrk阻害薬を含まない処置に対する、がんを有する対象の選択方法。

[4 0]

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置に対する、がんを有する対象の選択方法であって、

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有すると特定された対象を、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;
(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;
(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;
(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;
(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;
(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;
(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;
(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;
(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;
(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;
(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;
(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;
(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;
1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;
(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;
(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;
(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置に対して選択する段階

を含む前記方法。

[41]

前記処置が、別の抗がん剤または抗がん療法を施すことをさらに含む、[40]に記載の方法。

[42]

がんを有する対象が単独療法としての第1のTrk阻害薬での処置に対して陽性応答を有する可能性を判定する方法であって、

該対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する段階;ならびに

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象は、単独療法としての第1のTrk阻害薬での処置に対して陽性応答を有する可能性が低いと判定する段階

を含む前記方法。

[43]

がんを有する対象が、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジ

ン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置に対して陽性応答を有する可能性を判定する方法であって、

該対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のア

ミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する段階;ならびに

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象は、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタ

シクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置に対して陽性応答を有する可能性が高いと判定する段階

を含む前記方法。

[4 4]

がんを有する対象が単独療法としての第1のTrk阻害薬での処置に対して陽性応答を有する可能性を判定する方法であって、

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象は、単独療法としての第1のTrk阻害薬での処置に対して陽性応答を有する可能性が低いと判定する段階

を含む前記方法。

[4 5]

がんを有する対象が、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジ

ン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩
からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置に対して陽性応答を有する可能性を判定する方法であって、

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象は、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.

$0^{7,12}.0^{22,26}]$ -ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
 (6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
 (6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;
 (6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,29}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
 (6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;
 1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;
 (6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;
 (6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
 (6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;
 (6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
 (15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;
 (6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および
 (6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;
 またはその薬学的に許容される塩
 からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置に対して陽性応答を有する可能性が高いと判定する段階
 を含む前記方法。

[4 6]

がんを有する対象における単独療法としての第1のTrk阻害薬での処置の有効性を予測する方法であって、

該対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する段階;ならびに

単独療法としての第1のTrk阻害薬での処置は、対象から得られた試料中に(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、6

17、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象に有効である見込みが低いと判定する段階を含む前記方法。

[4 7]

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.

$0^7, 1^2 \cdot 0^{21, 25}]$ ペンタコサ-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13, 16-ジオキサ-2, 11, 20, 21, 24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2, 6}.0^{7, 12}.0^{21, 25}]-ペンタコサ-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9, 15, 15-トリフルオロ-13-オキサ-2, 11, 17, 21, 22, 25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2, 6}.0^{7, 12}.0^{22, 26}]ヘキサコサ-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-ヘプタエン-18-オン;

(6R, 13S)-9-フルオロ-13-メチル-2, 11, 15, 19, 20, 23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7, 11}.0^{2, 6}.0^{20, 24}]ペンタコサ-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-ヘキサエン-16, 25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15, 15-ジメチル-13-オキサ-2, 11, 17, 21, 22, 25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2, 6}.0^{7, 12}.0^{22, 26}]ヘキサコサ-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4, 4, 9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2, 17, 21, 22, 25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2, 6}.0^{7, 12}.0^{22, 26}]ヘキサコサ-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-ヘプタエン-18-オン;

(6R, 15S)-9-フルオロ-15-メチル-2, 11, 16, 20, 21, 24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2, 6}.0^{7, 12}.0^{21, 25}]ペンタコサ-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-ヘプタエン-17-オン; および

(6R, 15R)-9-フルオロ-15-メチル-2, 11, 16, 20, 21, 24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2, 6}.0^{7, 12}.0^{21, 25}]ペンタコサ-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置での処置の有効性を、がんを有する対象において予測する方法であって、

該対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する段階;ならびに

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリ

ミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置は、対象から得られた試料中に (i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択さ

れる1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象に有効である見込みが高いと判定する段階を含む前記方法。

[4 8]

がんを有する対象における単独療法としての第1のTrk阻害薬での処置の有効性を予測する方法であって、

単独療法としての第1のTrk阻害薬での処置は、対象から得られた試料中に (i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象に有効である見込みが低いと判定する段階を含む前記方法。

[4 9]

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ヘキサコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置の有効性を、がんを有する対象において予測する方法であって、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリ

ミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.0^{2,6}.0^{7,11}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置は、対象から得られた試料中に (i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現を

もたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象に有効である見込みが高いと判定する段階を含む前記方法。

[5 0]

がんを有する対象の処置方法であって、

(a) 1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬を該対象に、ある一定の期間にわたって投与する段階;

(b) (a)の後、該対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する段階;ならびに

(c) 第2のTrk阻害薬か、または段階 (a) の単独療法としての第1のTrk阻害薬を含まない処置かを、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象に施す段階;あるいは

(d) さらなる用量の段階 (a) のTrk阻害薬を、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の点変異も、(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の点変異も、(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の点変異も有していないがん細胞を有する対象に投与する段階を含む前記方法。

[5 1]

段階 (a) の第1のTrk阻害薬が、エントレクチニブ (N-[5-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-3-イル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ベンズアミド); (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキサミドスルファート; カボザンチニブ ((N-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド)); ドバチニブ (4-アミノ-5-フルオロ-3-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]キノリン-2(1H)-オン-2-ヒドロキシプロパン酸塩水和物); ベリザチニブ (4-フルオロ-N-(6-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((1s,4s)-4-(イソ

プロピルカルバモイル)シクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ベンズアミド);シトラバチニブ(N-(3-フルオロ-4-((2-(5-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)オキシ)フェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド);PLX7486;アルチラチニブ(N-(4-((2-(シクロプロパンカルボキサミド)ピリジン-4-イル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド);およびAZD7451((S)-N-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)エチル)-3-(5-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-アミン))からなる群より選択される、[50]に記載の方法

。

[5 2]

(a) 1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬を対象に、ある一定の期間にわたって投与する段階;

(b) (a)の後、該対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する段階;ならびに

(c) 第2のTrk阻害薬か、または段階(a)の単独療法としてのTrk阻害薬を含まない処置かを、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象に対して選択する段階;あるいは

(d) さらに用量の段階(a)の第1のTrk阻害薬を、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の点変異も、(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の点変異も、(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の点変異も有していないがん細胞を有する対象に対して選択する段階を含む、がんを有する対象に対する処置の選択方法。

[5 3]

(a) 1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬を対象に、ある一定の期間にわたって投与する段階;

(b) (a)の後、該対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の点変異も、(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の点変異も有していないがん細胞を有する対象に対して選択する段階を含む、がんを有する対象に対する処置の選択方法。

28、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する段階;ならびに

(c) (R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置を、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象に対して選択する段階;あるいは

(d) さらなる用量の第1のTrk阻害薬を、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の点変異も、(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の点変異も、(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の点変異も有していないがん細胞を有する対象に対して選択する段階を含む、がんを有する対象に対する処置の選択方法。

[54]

(a) 1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬を対象に、ある一定の期間にわたって投与する段階;

(b) (a)の後、該対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する段階;ならびに

(c) (R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.^{17,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ヘキサコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ [17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ [16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置と、別の抗がん剤または抗がん療法とを、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象に対して選択する段階;あるいは

(d) さらなる用量の第1のTrk阻害薬を、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の点変異も、(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の点変異も、(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の点変異も有していないがん細胞を有する対象に対して選択する段階を含む、がんを有する対象に対する処置の選択方法。

[5 5]

(a) がんを有しておりかつ以前に1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬を投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する段階;

(b) 第2のTrk阻・BR>Q薬か、または段階(A)の単独療法としての第1のTRK阻害薬を含まない処置かを、(I) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTRKAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(II) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTRKBタンパク質の

発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (III) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTRKCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象に対して選択する段階;あるいは

(c) さらなる用量の段階 (a) の第1のTrk阻害薬を、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の点変異も、(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の点変異も、(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の点変異も有していないがん細胞を有する対象に対して選択する段階を含む、がんを有する対象に対する処置の選択方法。

[5 6]

(a) がんを有しておりかつ以前に1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬を投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する段階;

(b) (R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-

-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置を、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象に対して選択する段階;あるいは

(c) さらなる用量の第1のTrk阻害薬を、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミ

ノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の点変異も、(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の点変異も、(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の点変異も有していないがん細胞を有する対象に対して選択する段階を含む、がんを有する対象に対する処置の選択方法。

[5 7]

(a) がんを有しておりかつ以前に1回または複数回の用量の第1のTrk阻害薬を投与された対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する段階;

(b) (R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]-ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15,15-ジメチル-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4,4,9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7(12),8,10,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15S)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R,15R)-9-フルオロ-15-メチル-2,11,16,20,21,24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ペンタコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物を含む処置と、別の抗がん剤または抗がん療法とを、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象に対して選択する段階;あるいは

(c) さらなる用量の第1のTrk阻害薬を、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の点変異も、(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の点変異も、(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の点変異も有して

いないがん細胞を有する対象に対して選択する段階を含む、がんを有する対象に対する処置の選択方法。

[5 8]

前記がんが、腺癌、副腎皮質癌、副腎皮質神経芽細胞腫、肛門の扁平上皮癌、虫垂腺癌、膀胱尿路上皮癌、胆管腺癌、膀胱癌、膀胱尿路上皮癌、骨の脊索腫、骨髄白血病（リンパ球性慢性）、骨髄白血病（非リンパ球性急性骨髄性）、骨髄リンパ増殖性疾患、骨髄の多発性骨髄腫、骨肉腫、脳の星状細胞腫、脳の膠芽細胞腫、脳の髄芽細胞腫、脳の髄膜腫、脳の乏突起膠腫、乳房の腺様嚢胞癌、乳癌、非浸潤性乳管癌、浸潤性乳管癌、乳房の浸潤性小葉癌、乳房の化生性癌、子宮頸部神経内分泌癌、子宮頸部の扁平上皮癌、結腸腺癌、結腸のカルチノイド腫瘍、十二指腸腺癌、類内膜腫瘍、食道腺癌、目の眼内黒色腫、目の眼内扁平上皮癌、目の涙管癌、ファローピウス管の漿液性癌、胆嚢腺癌、胆嚢のグロムス腫瘍、胃食道接合部の腺癌、頭頸部の腺様嚢胞癌、頭頸部癌、頭頸部の神経芽細胞腫、頭頸部の扁平上皮癌、腎臓のクロモフォア（chromophore）癌、腎臓の髄様癌、腎臓の腎細胞癌、腎臓の腎乳頭状癌、腎臓の肉腫様癌、腎臓の尿路上皮癌、白血病（リンパ球性）、肝臓の胆管癌、肝臓の肝細胞癌、肺腺癌、肺腺扁平上皮癌、肺の非定型カルチノイド、肺癌肉腫、肺大細胞神経内分泌癌、肺の非小細胞肺癌、肺癌肉腫、肺癌肉腫様癌、肺の小細胞癌、肺の小細胞未分化癌、肺の扁平上皮癌、リンパ節のリンパ腫（びまん性大細胞型B細胞）、リンパ節のリンパ腫（濾胞性リンパ腫）、リンパ節のリンパ腫（縦隔B細胞）、リンパ節のリンパ腫（形質芽細胞性肺腺癌）、リンパ腫（濾胞性リンパ腫）、非ホジキンリンパ腫、鼻咽頭および副鼻腔の未分化癌、卵巣癌、卵巣癌肉腫、卵巣の明細胞癌、卵巣の上皮性癌、卵巣の顆粒膜細胞腫瘍、卵巣の漿液性癌、膵臓癌、膵管腺癌、膵臓神経内分泌癌、腹膜中皮腫、腹膜の漿液性癌、胎盤の絨毛癌、胸膜中皮腫、前立腺の腺房腺癌、前立腺癌、直腸腺癌、直腸の扁平上皮癌、皮膚付属器癌、皮膚の基底細胞癌、皮膚の黒色腫、皮膚のメルケル細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、小腸腺癌、小腸の消化管間質腫瘍（GIST）、軟部組織の血管肉腫、軟部組織のユーイング肉腫、軟部組織の血管内皮腫、軟部組織の炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、軟部組織の平滑筋肉腫、軟部組織の脂肪肉腫、軟部組織の神経芽細胞腫、軟部組織の傍神経節腫、軟部組織の血管周囲類上皮細胞腫瘍、軟部組織肉腫、軟部組織の滑膜肉腫、胃腺癌、胃腺癌（びまん型）、胃腺癌（腸型）、胃腺癌（腸型）、胃の平滑筋肉腫、胸腺癌、胸腺の胸腺腫（リンパ球性）、甲状腺乳頭状癌、原発不明腺癌、原発不明癌、原発不明悪性新生物、原発不明黒色腫、原発不明肉腫様癌、原発不明扁平上皮癌、不明未分化神経内分泌癌、原発不明未分化小細胞癌、子宮癌肉腫、子宮の子宮内膜腺癌、子宮の子宮内膜腺癌（類内膜）、子宮の子宮内膜腺癌（乳頭状漿液性）、および子宮平滑筋肉腫からなる群より選択される、[1] ～ [57] のいずれか一項に記載の方法。

。

[5 9]

前記対象が、がんを有すると以前に特定または診断されている、[1] ～ [58] のいずれか一項に記載の方法。

[6 0]

対象から得られた試料中の細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または(iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する段階;ならびに

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質

の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有する細胞を有する対象を、Trk阻害薬耐性がんが発生する可能性が高いと特定する段階を含む、対象のTrk阻害薬耐性がんの発生リスクを判定する方法。

[6 1]

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有する細胞を有する対象を、Trk阻害薬耐性がんが発生する可能性が高いと特定する段階を含む、対象のTrk阻害薬耐性がんの発生リスクを判定する方法。

[6 2]

対象から得られた試料中のがん細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する段階;ならびに

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象はTrk阻害薬耐性がんを有すると判定する段階を含む、対象においてTrk阻害薬耐性がんの存在を判定する方法。

[6 3]

(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、

617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するがん細胞を有する対象はTrk阻害薬耐性がんを有すると判定する段階

を含む、対象においてTrk阻害薬耐性がんの存在を判定する方法。

[6 4]

前記対象が、がんを有する疑いがある、[60]～[63]のいずれか一項に記載の方法。

[6 5]

前記対象が、がんの1つまたは複数の症状を有する、[60]～[63]のいずれか一項に記載の方法。

[6 6]

前記対象が、がんを有すると以前に特定または診断されている、[60]～[63]のいずれか一項に記載の方法。

[6 7]

前記がんが、腺癌、副腎皮質癌、副腎皮質神経芽細胞腫、肛門の扁平上皮癌、虫垂腺癌、膀胱尿路上皮癌、胆管腺癌、膀胱癌、膀胱尿路上皮癌、骨の脊索腫、骨髄白血病（リンパ球性慢性）、骨髄白血病（非リンパ球性急性骨髄性）、骨髄リンパ増殖性疾患、骨髄の多発性骨髄腫、骨肉腫、脳の星状細胞腫、脳の膠芽細胞腫、脳の髄芽細胞腫、脳の髄膜腫、脳の乏突起膠腫、乳房の腺様嚢胞癌、乳癌、非浸潤性乳管癌、浸潤性乳管癌、乳房の浸潤性小葉癌、乳房の化生性癌、子宮頸部神経内分泌癌、子宮頸部の扁平上皮癌、結腸腺癌、結腸のカルチノイド腫瘍、十二指腸腺癌、類内膜腫瘍、食道腺癌、目の眼内黒色腫、目の眼内扁平上皮癌、目の涙管癌、ファローピウス管の漿液性癌、胆嚢腺癌、胆嚢のグロムス腫瘍、胃食道接合部の腺癌、頭頸部の腺様嚢胞癌、頭頸部癌、頭頸部の神経芽細胞腫、頭頸部の扁平上皮癌、腎臓のクロモフォア癌、腎臓の髄様癌、腎臓の腎細胞癌、腎臓の腎乳頭状癌、腎臓の肉腫様癌、腎臓の尿路上皮癌、白血病（リンパ球性）、肝臓の胆管癌、肝臓の肝細胞癌、肺腺癌、肺腺扁平上皮癌、肺の非定型カルチノイド、肺癌肉腫、肺大細胞神経内分泌癌、肺の非小細胞肺癌、肺肉腫、肺肉腫様癌、肺の小細胞癌、肺の小細胞未分化癌、肺の扁平上皮癌、リンパ節のリンパ腫（びまん性大細胞型B細胞）、リンパ節のリンパ腫（濾胞性リンパ腫）、リンパ節のリンパ腫（縦隔B細胞）、リンパ節のリンパ腫（形質芽細胞性肺腺癌）、リンパ腫（濾胞性リンパ腫）、非ホジキンリンパ腫、鼻咽頭および副鼻腔の未分化癌、卵巣癌、卵巣癌肉腫、卵巣の明細胞癌、卵巣の上皮性癌、卵巣の顆粒膜細胞腫瘍、卵巣の漿液性癌、腭臓癌、腭管腺癌、腭臓神経内分泌癌、腹膜中皮腫、腹膜の漿液性癌、胎盤の絨毛癌、胸膜中皮腫、前立腺の腺房腺癌、前立腺癌、直腸腺癌、直腸の扁平上皮癌、皮膚付属器癌、皮膚の基底細胞癌、皮膚の黒色腫、皮膚のメルケル細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、小腸腺癌、小腸の消化管間質腫瘍（GIST）、軟部組織の血管肉腫、軟部組織のユーイング肉腫、軟部組織の血管内皮腫、軟部組織の炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、軟部組織の平滑筋肉腫、軟部組織の脂肪肉腫、軟部組織の神経芽細胞腫、軟部組織の傍神経節腫、軟部組織の血管周囲類上皮細胞腫瘍、軟部組織肉腫、軟部組織の滑膜肉腫、胃腺癌、胃腺癌（びまん型）、胃腺癌（腸型）、胃腺癌（腸型）、胃の平滑筋肉腫、胸腺癌、胸腺の胸腺腫（リンパ球性）、甲状腺乳頭状癌、原発不明腺癌、原発不明癌、原発不明悪性新生物、原発不明黒色腫、原発不明肉腫様癌、原発不明扁平上皮癌、不明未分化神経内分泌癌、原発不明未分化小細胞癌、子宮癌肉腫、子宮の子宮内膜腺癌、子宮の子宮内膜腺癌（類内膜）、子宮の子宮内膜腺癌（乳頭状漿液性）、および子宮平滑筋肉腫からなる群より選択される、[60]～[66]のいずれか一項に記載の方法。

[6 8]

対象から得られた試料中の細胞が（i）517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または（ii）545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むT

rkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する前記段階が、該試料中の細胞において、NTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異および/またはNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異および/またはNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異の存在を判定するためのアッセイを行うことを含む、[60]に記載の方法。

[6 9]

対象から得られた試料中のがん細胞が (i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を有するかどうかを判定する前記段階が、該試料中のがん細胞において、NTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異および/またはNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異および/またはNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異の存在を判定するためのアッセイを行うことを含む、[62]に記載の方法。

[7 0]

前記アッセイが、変性勾配ゲル電気泳動 (DGGE)、温度勾配ゲル電気泳動 (TGGE)、温度勾配キャピラリー電気泳動、一本鎖高次構造多型アッセイ、分子ビーコンアッセイ、ダイナミックハイブリダイゼーションアッセイ、PCRベースのアッセイ、変性高速液体クロマトグラフィーからなる群より選択される、[68] または [69] に記載の方法。

[7 1]

前記アッセイが、前記少なくとも1つの点変異を含むNTRK1遺伝子セグメントのシーケンシングを含む、[68] または [69] に記載の方法。

[7 2]

Trk阻害薬耐性ががんが発生する可能性が高いと判定された対象においてTrk阻害薬耐性がんの診断を確定する段階をさらに含む、[60] または [61] に記載の方法。

[7 3]

TrkAタンパク質が、G517R、A542V、V573M、F589L、F589C、G595S、G595R、D596V、F600L、F646V、C656Y、C656F、L657V、G667S、G667CおよびY676Sのアミノ酸置換のうちの1つもしくは複数を含む、および/またはTrkBタンパク質が、G545R、A570V、Q596E、Q596P、V601G、F617L、F617C、F617I、G623S、G623R、D624V、R630K、C682Y、C682F、L683V、G693SおよびG713Sのアミノ酸置換のうちの1つもしくは複数を含む、および/またはTrkCタンパク質が、G545R、A570V、F617L、G623R、D624V、C685Y、C685F、L686VおよびG696Aのアミノ酸置換のうちの1つもしくは複数を含む、[1] ~ [72] のいずれか一項に記載の方法。

[7 4]

哺乳動物細胞が、(i) 517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkAタンパク質の発現をもたらすNTRK1遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (ii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkBタンパク質の発現をもたらすNTRK2遺伝子内の少なくとも1つの点変異、および/または (iii) 545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705からなる群より選択される1つもしくは複数のアミノ酸位置に変異を含むTrkCタンパク質の発現をもたらすNTRK3遺伝子内の少なくとも1つの点変異を含むと判定する段階;ならびに

該哺乳動物細胞を、

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)尿素;

(R)-1-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-メチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素;

(R)-N-(6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-3-(5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-1,1-ジメチル尿素;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-シクロプロピル-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(R)-5-(2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(1-メチルシクロプロピル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,15R)-9-フルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ-[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,11,18,22,23,26-ヘキサアザペンタシクロ[18.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{23,27}]-ヘプタコサ-1(26),7,9,11,20(27),21,24-ヘプタエン-19-オン;

(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,17,21,22,25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R)-12-オキサ-2,16,20,21,24,26-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7(26),8,10,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

1-[(6R)-9-フルオロ-13-オキサ-2,16,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-16-イル]エタン-1-オン;

(6R)-9-フルオロ-13,16-ジオキサ-2,11,20,21,24-ペンタアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{21,25}]-ヘキサコサ-1(24),7,9,11,18(25),19,22-ヘプタエン-17-オン;

(6R)-9,15,15-トリフルオロ-13-オキサ-2,11,17,21,22,25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2,6}.0^{7,12}.0^{22,26}]-ヘキサコサ-1(25),7,9,11,19(26),20,23-ヘプタエン-18-オン;

(6R,13S)-9-フルオロ-13-メチル-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1

$7, 11, 0^2, 6, 0^{20, 24}$]ペンタコサ-1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-ヘキサエン-16, 25-ジオン;

(6R)-9-フルオロ-15, 15-ジメチル-13-オキサ-2, 11, 17, 21, 22, 25-ヘキサアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2, 6}.0^{7, 12}.0^{22, 26}]ヘキサコサ-1(25), 7, 9, 11, 19(26), 20, 23-ヘプタエン-18-オン;

(15S)-4, 4, 9-トリフルオロ-15-ヒドロキシ-13-オキサ-2, 17, 21, 22, 25-ペンタアザペンタシクロ[17.5.2.0^{2, 6}.0^{7, 12}.0^{22, 26}]ヘキサコサ-1(25), 7(12), 8, 10, 19(26), 20, 23-ヘプタエン-18-オン;

(6R, 15S)-9-フルオロ-15-メチル-2, 11, 16, 20, 21, 24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2, 6}.0^{7, 12}.0^{21, 25}]ペンタコサ-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-ヘプタエン-17-オン;および

(6R, 15R)-9-フルオロ-15-メチル-2, 11, 16, 20, 21, 24-ヘキサアザペンタシクロ[16.5.2.0^{2, 6}.0^{7, 12}.0^{21, 25}]ペンタコサ-1(24), 7, 9, 11, 18(25), 19, 22-ヘプタエン-17-オン;

またはその薬学的に許容される塩

からなる群より選択される1種類または複数種類の化合物と接触させる段階を含む、哺乳動物細胞においてTrkキナーゼ活性を阻害するための方法。

[7 5]

TrkAタンパク質のアミノ酸位置517、542、568、573、589、595、599、600、602、646、656、657、667および676のうちの1つにおける変異をコードしているNTRK1遺伝子セグメントに各々特異的にハイブリダイズする1種類もしくは複数種類のプローブ;および/または

TrkBタンパク質のアミノ酸位置545、570、596、601、617、623、624、628、630、672、682、683、693および702のうちの1つにおける変異をコードしているNTRK2遺伝子セグメントに各々特異的にハイブリダイズする1種類もしくは複数種類のプローブ;および/または

TrkCタンパク質のアミノ酸位置545、570、596、601、617、623、624、628、630、675、685、686、696および705のうちの1つにおける変異をコードしているNTRK3遺伝子セグメントに各々特異的にハイブリダイズする1種類もしくは複数種類のプローブ

を含むキット。

[7 6]

TrkAタンパク質におけるG517R、A542V、V573M、F589L、F589C、G595S、G595R、D596V、F600L、F646V、C656Y、C656F、L657V、G667S、G667CおよびY676Sからなる群より選択される変異をコードしているNTRK1遺伝子セグメントに各々特異的にハイブリダイズする1種類もしくは複数種類のプローブ;および/または

TrkBタンパク質におけるG545R、A570V、Q596E、Q596P、V601G、F617L、F617C、F617I、G623S、G623R、D624V、R630K、C682Y、C682F、L683V、G693SおよびG713Sからなる群より選択される変異をコードしているNTRK2遺伝子セグメントに各々特異的にハイブリダイズする1種類もしくは複数種類のプローブ;および/または

TrkCタンパク質におけるG545R、A570V、F617L、G623R、D624V、C685Y、C685F、L686VおよびG696Aからなる群より選択される変異をコードしているNTRK3遺伝子セグメントに各々特異的にハイブリダイズする1種類もしくは複数種類のプローブ

を含む、[75]に記載のキット。

[7 7]

前記1種類または複数種類のプローブが、検出可能なプローブで標識されている、[75]または[76]に記載のキット。

[7 8]

前記1種類または複数種類のプローブが基材に共有結合されている、[75]～[77]のいずれか一項に記載のキット。

[7 9]

前記基材がフィルム、プレート、またはビーズである、[78]に記載のキット。