

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-540726

(P2016-540726A)

(43) 公表日 平成28年12月28日(2016.12.28)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	2 G 04 5
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	4 B 02 9
A61P 15/08 (2006.01)	A 61 P 15/08	4 B 06 3
G01N 33/50 (2006.01)	G 01 N 33/50	Z 4 C 08 4
C12N 15/09 (2006.01)	C 12 N 15/09	A 4 C 08 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 149 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-519822 (P2016-519822)	(71) 出願人	504135550 シグナル ファーマシューティカルズ, エ ルエルシー
(86) (22) 出願日	平成26年10月3日 (2014.10.3)		アメリカ合衆国 92121 カリフォル ニア州, サンディエゴ, キャンパス ポイ ント ドライブ 10300
(85) 翻訳文提出日	平成28年5月31日 (2016.5.31)		
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/059043	(74) 代理人	100097456
(87) 國際公開番号	W02015/051251		弁理士 石川 徹
(87) 國際公開日	平成27年4月9日 (2015.4.9)	(72) 発明者	シェイチャン ク アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92 127 サンディエゴ ディア トレイン プレイス 9650
(31) 優先権主張番号	61/907,510		
(32) 優先日	平成25年11月22日 (2013.11.22)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	61/886,785		
(32) 優先日	平成25年10月4日 (2013.10.4)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	62/005,597		
(32) 優先日	平成26年5月30日 (2014.5.30)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】遺伝子突然変異を特徴とする癌の予防又は治療におけるTORキナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

患者における癌を治療及び/又は予防する方法であつて、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、生物学的野生型試料の遺伝子に対する特定の遺伝子突然変異(複数可)又は多様体(複数可)を特徴とする癌を有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【選択図】図 1

Treatment Cycles	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
45/30/15 mg 106-029	PIRCA, RORCA, WGRCA, PIRCA/HER-2- SD (-7%)													
45/30 mg 106-029	PIRCA, RORCA, WGRCA, PIRCA/HER-2- SD (+17%)													
45/30 mg 102-031	PIRCA, RORCA, WGRCA, ARVIA PR/HER-2- PR (-3%)													
45/30 mg 103-001	PIRCA, RORCA, CNE1, PR/HER-2- SD (-2%)													
45 mg 106-021	PIRCA, RORCA, WGRCA, PIRCA/HER-2- PR (-3%)													
45/30 mg 106-031	PIRCA, RORCA, WGRCA, PIRCA/HER-2- PR (-4%)													
45 mg 231-009	PIRCA, RORCA, ARVIA, CNE1, ESR1, ARVIA, ARVIA, ARVIA, ARVIA, PR/HER-2- NE													
45/30 mg 302-004	PIRCA, RORCA, CNE1, CNE1, CNE1, CNE1, CNE1, CNE1, CNE1, CNE1, CNE1, PR/HER-2- PR (+1%)													
45 mg 402-001	ARVIA, RORCA, ESR1, NE													
45/30 mg 301-019	PIRCA, PIRCA, ARVIA, RORCA, RORCA, PIRCA, PIRCA, PR/HER-2- PR (-3%)													
45/30 mg 301-020	PIRCA, RORCA, CNE1, PR/HER-2- SD (-2%)													
45/30 mg 301-019	PIRCA, RORCA, CNE1, PR/HER-2- SD (-2%)													
45/30 mg 402-003	PIRCA, RORCA, PIRCA, PIRCA, PR/HER-2- PR (-3%)													
45 mg 402-002	PIRCA, WGRCA, CNE1, ESR1, PR/HER-2- SD (-2%)													
45 mg 301-021	AKT, ARVIA, CNE1, ESR1, PR/HER-2- PR	ND												
45/30 mg 402-004	AKT, ARVIA, CNE1, ESR1, PR/HER-2- PR	SD (-2%)												
45/30 mg 106-030	PIRCA, RORCA, WGRCA, PIRCA/HER-2- SD (-1%)													

FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

遺伝子突然変異を特徴とする乳癌を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、野生型に対する遺伝子突然変異を特徴とする乳癌を有する患者に投与することを含み、該遺伝子突然変異が、RICTOR、TP53、又はIGF1Rの1つ以上における突然変異である、前記方法。

【請求項 2】

前記突然変異がRICTORにおける突然変異である、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

前記突然変異がTP53における突然変異である、請求項1記載の方法。

10

【請求項 4】

前記突然変異がIGF1Rにおける突然変異である、請求項1記載の方法。

【請求項 5】

さらなる突然変異がPIK3CAにおける突然変異である、請求項1～4のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6】

前記乳癌がER+である、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

前記乳癌がPR+である、請求項1～6のいずれか一項記載の方法。

20

【請求項 8】

遺伝子突然変異を特徴とする乳癌を治療又は予防する方法であって、野生型に対する遺伝子突然変異の存在に関して、患者の乳癌をスクリーニングすること及び遺伝子突然変異を特徴とする癌を有する該患者に有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含み、該遺伝子突然変異が、RICTOR、TP53、又はIGF1Rの1つ以上における突然変異である、前記方法。

【請求項 9】

さらなる遺伝子突然変異がPIK3CAにおける突然変異である、請求項8記載の方法。

【請求項 10】

遺伝子突然変異を特徴とする乳癌を有する患者における、TORキナーゼ阻害剤による治療に対する応答を予測する方法であって、a)該患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)該生物学的試験試料中のRICTOR、TP53、又はIGF1Rから選択される1つ以上の遺伝子の遺伝子配列を得ること;c)該遺伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、突然変異の存在が、該患者の癌のTORキナーゼ阻害剤治療に対する応答の増大した見込みを示す、前記方法。

30

【請求項 11】

さらなる突然変異がPIK3CAにおける突然変異である、請求項10記載の方法。

【請求項 12】

遺伝子突然変異を特徴とする乳癌を有する患者の、TORキナーゼ阻害剤によるTORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性を予測する方法であって、a)該患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)該生物学的試験試料中のRICTOR、TP53、又はIGF1Rから選択される1つ以上の遺伝子の遺伝子配列(複数可)を得ること;c)該遺伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、突然変異の存在が、該患者のための該TORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性の増大した見込みを示す、前記方法。

40

【請求項 13】

さらなる突然変異がPIK3CAにおける突然変異である、請求項12記載の方法。

【請求項 14】

遺伝子突然変異を特徴とする乳癌を治療又は予防する方法であって、野生型に対する遺伝子突然変異を特徴とする乳癌を有する患者に有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含み、該遺伝子突然変異が、AKT1の遺伝子配列中の突然変異又はAKT2の遺伝子配列中の遺伝子増幅突然変異である、前記方法。

50

【請求項 1 5】

遺伝子突然変異を特徴とする乳癌を治療又は予防する方法であって、野生型に対する遺伝子突然変異の存在に関して、患者の乳癌をスクリーニングすること及び遺伝子突然変異を特徴とする癌を有する該患者に有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含み、該遺伝子突然変異が、AKT1の遺伝子配列中の突然変異又はAKT2の遺伝子配列中の遺伝子増幅突然変異である、前記方法。

【請求項 1 6】

遺伝子突然変異を特徴とする乳癌を有する患者におけるTORキナーゼ阻害剤による治療に対する応答を予測する方法であって、a)該患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)該生物学的試験試料における、AKT1及びAKT2から選択される遺伝子の遺伝子配列を得ること;c)該遺伝子配列を、生物学的野生型試料の遺伝子配列と比較すること;を含み、AKT1の遺伝子配列中の突然変異の存在又はAKT2の遺伝子配列中の遺伝子増幅突然変異の存在が、該患者の癌のTORキナーゼ阻害剤治療に対する応答の増大した見込みを示す、前記方法。
10

【請求項 1 7】

遺伝子突然変異を特徴とする乳癌を有する患者の、TORキナーゼ阻害剤によるTORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性を予測する方法であって、a)該患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)該生物学的試験試料における、AKT1及びAKT2から選択される遺伝子の遺伝子配列を得ること;c)該遺伝子配列を、生物学的野生型試料の遺伝子配列と比較すること;を含み、AKT1の遺伝子配列中の突然変異の存在又はAKT2の遺伝子配列中の遺伝子増幅突然変異の存在が、該患者のための該TORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性の増大した見込みを示す、前記方法。
20

【請求項 1 8】

前記突然変異がAKT1の遺伝子配列中の突然変異である、請求項14～17のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 9】

前記突然変異がAKT2の遺伝子配列中の遺伝子増幅突然変異である、請求項14～17のいずれか一項記載の方法。

【請求項 2 0】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、野生型に対する1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌を有する患者に投与することを含み、該遺伝子多様体が、図2、表2、又は表3の遺伝子の1つ以上における多様体である、前記方法。
30

【請求項 2 1】

前記癌が、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCである、請求項20記載の方法。

【請求項 2 2】

前記多様体が、1つ以上の公知の体細胞多様体、可能性のある体細胞多様体、再構成、意義不明の多様体、又はコピー数多様体、例えば、増幅若しくは欠失、又はこれらの組み合わせである、請求項20記載の方法。
40

【請求項 2 3】

前記多様体が1つ以上の公知の体細胞多様体である、請求項20記載の方法。

【請求項 2 4】

前記多様体が1つ以上の可能性のある体細胞多様体である、請求項20記載の方法。

【請求項 2 5】

前記多様体が1つ以上の再構成である、請求項20記載の方法。

【請求項 2 6】

前記多様体が1つ以上の意義不明の多様体である、請求項20記載の方法。

【請求項 2 7】

前記多様体が1つ以上の増幅である、請求項20記載の方法。
50

【請求項 28】

前記多様体が1つ以上の欠失である、請求項20記載の方法。

【請求項 29】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌を治療又は予防する方法であって、野生型に対する遺伝子多様体の存在に関して患者の癌をスクリーニングすること及び1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌を有する該患者に有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含み、該遺伝子多様体が、表2又は表3の1つ以上の遺伝子中の多様体である、前記方法。

【請求項 30】

前記癌が、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCである、請求項29記載の方法。

10

【請求項 31】

前記多様体が、1つ以上の公知の体細胞多様体、可能性のある体細胞多様体、再構成、意義不明の多様体、又はコピー数多様体、例えば、増幅若しくは欠失、又はこれらの組み合わせである、請求項29記載の方法。

【請求項 32】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌を有する患者におけるTORキナーゼ阻害剤による治療に対する応答を予測する方法であって、a)該患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)該生物学的試験試料における、図2に列記される遺伝子の遺伝子配列を得ること;c)該遺伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、図2又は表2又は表3の1つ以上の遺伝子における1つ以上の多様体の存在が、該患者の癌のTORキナーゼ阻害剤治療に対する応答の増大した見込みを示す、前記方法。

20

【請求項 33】

前記癌が、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCである、請求項32記載の方法。

【請求項 34】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌を有する患者の、TORキナーゼ阻害剤によるTORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性を予測する方法であって、a)該患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)該生物学的試験試料における、図2に列記された遺伝子の遺伝子配列(複数可)を得ること;c)該遺伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、図2、表2、又は表3の1つ以上の遺伝子における1つ以上の多様体の存在が、該患者のための該TORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性の増大した見込みを示す、前記方法。

30

【請求項 35】

前記癌が、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCである、請求項34記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本願は、その内容全体が引用により本明細書に組み込まれる、2013年10月4日に出願された米国仮特許出願第61/886,785号、2013年11月22日に出願された米国仮特許出願第61/907,510号、及び2014年5月30日に出願された米国仮特許出願第62/005,597号の利益を主張する。

40

【0002】**(1. 分野)**

患者における癌を治療及び/又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、生物学的野生型試料の遺伝子に対する特定の遺伝子突然変異(複数可)又は多様体(複数可)を特徴とする癌、とりわけ乳癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、多形膠芽細胞腫、肝細胞癌、多発性骨髄腫、神経内分泌腫瘍、又は非小細胞肺癌を有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【背景技術】

50

【 0 0 0 3 】**(2. 背景)**

異常なタンパク質リン酸化と疾患の原因又は結果との関係は、20年以上にわたって知られている。したがって、プロテインキナーゼは、非常に重要な薬物標的群となっている。Cohenの文献、Nat. Rev. Drug Disc., 1:309-315(2002)、Grimmigerらの文献、Nat. Rev. Drug Disc. 9(12):956-970 (2010)を参照されたい。様々なプロテインキナーゼ阻害剤が、癌並びに糖尿病及び脳卒中を含む慢性炎症性疾患などの多種多様な疾患の治療において臨床的に使用されている。Cohenの文献、Eur. J. Biochem., 268:5001-5010(2001)、「疾患治療用のプロテインキナーゼ阻害剤: 有望性及び問題点(Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems)」、「実験薬理学の手引き(Handbook of Experimental Pharmacology)」、Springer Berlin Heidelberg, 167(2005)を参照されたい。10

【 0 0 0 4 】

プロテインキナーゼは、タンパク質リン酸化を触媒し、細胞シグナル伝達において重要な役割を果たす広くかつ多様な酵素ファミリーに属する。プロテインキナーゼは、その標的タンパク質に応じて、正又は負の調節効果を及ぼし得る。プロテインキナーゼは、限定されないが、代謝、細胞周期進行、細胞接着、血管機能、アポトーシス、及び血管新生などの細胞機能を調節する特定のシグナル伝達経路に関与する。細胞シグナル伝達の機能不全は多くの疾患と関連しており、そのうちの最も特徴付けられているものには、癌及び糖尿病が含まれる。サイトカインによるシグナル伝達の調節、並びにシグナル分子と癌原遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子との関連は、十分に立証されている。同様に、糖尿病及び関連状態と脱調節されたプロテインキナーゼレベルとの関連も実証されている。例えば、Sridharらの文献、Pharm. Res. 17(11):1345-1353(2000)を参照されたい。ウイルス感染及びそれに関連する状態もまた、プロテインキナーゼの調節と関連付けられている。Parkらの文献、Cell 101(7):777-787(2000)。20

【 0 0 0 5 】

mTOR(哺乳類ラパマイシン標的)と命名されたタンパク質は、FRAP、RAFT1、又はRAPT1とも呼ばれ、これは、2549アミノ酸のSer/Thrプロテインキナーゼであり、細胞の成長及び増殖を調節するmTOR/PI3K/Akt経路において最も重要なタンパク質の1つであることが示されている。Georgakis及びYounesの文献、Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140(2006)。mTORは、mTORC1及びmTORC2という2つの複合体の中に存在する。mTORC1は、ラパマイシンアナログ(例えば、テムシロリムス又はエベロリムス)に感受性があるが、mTORC2は、ほとんどラパマイシン非感受性である。留意すべきことに、ラパマイシンは、TORキナーゼ阻害剤ではない。いくつかのmTOR阻害剤は、癌治療の臨床試験で評価されたことがあるか又は評価されているところである。テムシロリムスは、2007年に、腎細胞癌での使用が承認され、エベロリムスは、2009年に、血管内皮成長因子受容体阻害剤で進行した腎細胞癌患者に対して承認された。さらに、シロリムスは、腎移植片拒絶の予防のために1999年に承認された。これらのmTORC1阻害性化合物の興味深いが限定された臨床的な成功は、癌の治療及び移植片拒絶におけるmTOR阻害剤の有用性並びにmTORC1阻害活性とmTORC2阻害活性の両方を有する化合物の増大する可能性を表す。30

【 0 0 0 6 】

体細胞突然変異は、乳癌における主要な経路に影響を与える。したがって、乳癌に関連する具体的な突然変異の特定は、改善された治療プロトコルにつながり得る。

【 0 0 0 7 】

本出願の第2節におけるどの参考文献の引用及び特定も、該参考文献が本出願の先行技術であるという承認として解釈されるべきではない。

【 発明の概要 】**【 0 0 0 8 】****(3. 概要)**

遺伝子突然変異を特徴とする癌、例えば、乳癌を治療又は予防する方法であって、有効40

10

20

30

40

50

量のTORキナーゼ阻害剤を、野生型に対する特定の遺伝子突然変異を特徴とする癌を有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。理論により限定されないが、特定の遺伝子突然変異が、本明細書に記載される通り、TORキナーゼ阻害剤に対する感受性と相関すると考えられる。

【0009】

遺伝子突然変異を特徴とする癌、例えば、乳癌を治療又は予防する方法であって、患者の癌を、野生型に対する特定の遺伝子突然変異の存在についてスクリーニングすること、及び特定の遺伝子突然変異を特徴とする癌を有する患者に有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含む方法がさらに本明細書に提供される。

【0010】

遺伝子突然変異を特徴とする癌、例えば乳癌を有する患者におけるTORキナーゼ阻害剤による治療に対する応答を予測する方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料中の、表1から選択される1つ以上の遺伝子の遺伝子配列を得ること;c)前記遺伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、突然変異の存在が、前記患者の癌のTORキナーゼ阻害剤治療に対する応答の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。

【0011】

遺伝子突然変異を特徴とする癌、例えば乳癌を有する患者の、TORキナーゼ阻害剤によるTORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性を予測する方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料中の、表1から選択される1つ以上の遺伝子の遺伝子配列(複数可)を得ること;c)前記遺伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、突然変異の存在が、前記患者のための前記TORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。

【0012】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌、例えば、乳癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、多形膠芽細胞腫(GBM)、肝細胞癌(HCC)、多発性骨髄腫(MM)、神経内分泌腫瘍(NET)、又は非小細胞肺癌(NSCLC)を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、野生型に対する1つ以上の特定の遺伝子多様体を特徴とする癌を有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。理論により限定されないが、特定の遺伝子多様体が、本明細書に記載される通り、TORキナーゼ阻害剤に対する感受性と相関すると考えられる。

【0013】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを治療又は予防する方法であって、野生型に対する1つ以上の特定の遺伝子多様体の存在に関して患者の癌をスクリーニングすること、及び有効量のTORキナーゼ阻害剤を、1つ以上の特定の遺伝子多様体を特徴とする癌を有する患者に投与することを含む方法がさらに本明細書に提供される。

【0014】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者における、TORキナーゼ阻害剤による治療に対する応答を予測する方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料における、図2に列記された遺伝子の遺伝子配列を得ること;c)前記遺伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、図2、表2、又は表3から選択された1つ以上の遺伝子における1つ以上の多様体の存在が、前記患者の癌のTORキナーゼ阻害剤治療に対する応答の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。

【0015】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者における、TORキナーゼ阻害剤による治療に対する応答を予測する

10

20

30

40

50

方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料における、表2又は表3から選択された1つ以上の遺伝子の遺伝子配列を得ること;c)前記遺伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、1つ以上の多様体の存在が、前記患者の癌のTORキナーゼ阻害剤治療に対する応答の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。

【0016】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者の、TORキナーゼ阻害剤によるTORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性を予測する方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料における、図2に列記された遺伝子の遺伝子配列(複数可)を得ること;c)前記遺伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、図2、表2、又は表3から選択された1つ以上の遺伝子の1つ以上の多様体の存在が、前記患者のための前記TORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。

10

【0017】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者の、TORキナーゼ阻害剤によるTORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性を予測する方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料における、表2又は表3から選択された1つ以上の遺伝子の遺伝子配列(複数可)を得ること;c)前記遺伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、1つ以上の多様体の存在が、前記患者のための前記TORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。

20

【0018】

いくつかの実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載される化合物である。

【0019】

本明細書に記載されるいづれかの方法に使用するための上述のTORキナーゼ阻害剤がさらに本明細書に提供される。

30

【0020】

本実施態様は、非限定的な実施態様を例示することが意図される詳細な説明及び実施例を参照することにより、より完全に理解することができる。

【図面の簡単な説明】

【0021】

(4. 図面の簡単な説明)

【図1】図1は、化合物1により治療された患者の治療期間、用量変更、及び最良のRECIST(標的病変応答による)を示す、患者素因概要を与える(2014年9月現在のデータ)。化合物1臨床活性のシグナルは、RICTOR、TP53、IGF1R、及び/又はPTENにおける突然変異に加えて全てPIK3CA突然変異を有する、PRを示す3/17の標的病変で示された(2/17がRECIST PRを示す)。さらに、BRCA2、ARID1A、FGFR1、FGFR、及びPTPRDにおける突然変異が観察された。

40

【0022】

【図2】図2は、野生型に対する多様体に関して評価された遺伝子の一覧を与える。

【0023】

【図3】図3A-3Cは、化合物1及びエルロチニブ(アームA)、化合物B及び経口アザシチジン(アームB)、並びに化合物1及び連続的な経口アザシチジン(アームC)により治療されたNSCLC患者の治療期間、化合物組み合わせ及び用量変更、EGFR突然変異状態、生存(週で表す)、並びに最良のRECIST(標的病変応答による)を示す、患者素因概要を与える(2014年9月現在のデータ)。化合物1臨床活性のシグナルは、4/25の標的病変がPRを示す(4/25がRECIST PRを示す)アームA(図3A)において、1/21の標的病変がPRを示す(1/21がRECIST PRを示す)アームB(図3B)において、及び2/29の標的病変がPRを示す(2/29がRECIST PRを示す)アームC(図3C)において示された。

50

【0024】

【図4】図4は、低いIRF4遺伝子発現レベルが、40の血液系癌細胞株において、化合物1に対する感受性と相關するが、40の細胞株パネルに含まれる23のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫細胞株のサブセットにおいてはそうでないことを示す。凡例:y軸:化合物1のlog10(GI₅₀)値;x軸:プローブセット216986_s_atにより表されるlog2スケールでのIRF4の遺伝子発現値。

【0025】

【図5】図5は、低いIRF4タンパク質発現レベルが、37の血液系癌細胞株において化合物1に対する感受性と相關することを示す。凡例:y軸:化合物1のlog10(GI₅₀)値;x軸:RPPAにより測定されたIRF4タンパク質発現レベル。

10

【0026】

【図6】図6は、化合物1に対する感受性が、RPPAを使用してバイオマーカー発現(p-mTOR S2448、p-p70S6K T389、pGSK3b S9及びS21、pAKT S473及びT308、pTSC2 T1462、pS6 S240 /S244及びS235/S236)により測定された、DLBCL細胞株のサブグループにおけるmTORC1及びmTORC2の活性化と相關することを示す。各DLBCL系における各バイオマーカーのレベルは、ヒートマップに示されている(濃い灰色:高い;薄い灰色:低い)。化合物1のGI₅₀値は、ヒートマップの上部に示されている(薄い灰色:低い;濃い灰色:高い)。

【発明を実施するための形態】

【0027】

20

(5. 詳細な説明)

(5.1 定義)

「アルキル」基は、1~10個の炭素原子、典型的には、1~8個の炭素、又はいくつかの実施態様においては、1~6個、1~4個、若しくは2~6個の炭素原子を有する、飽和した、部分的に飽和した、又は不飽和の直鎖又は分岐状非環式炭化水素である。代表的なアルキル基としては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、及び-n-ヘキシルが挙げられ;一方、飽和分岐アルキルとしては、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソベンチル、2-メチルベンチル、3-メチルベンチル、4-メチルベンチル、2,3-ジメチルブチルなどが挙げられる。不飽和アルキル基の例としては、特に、ビニル、アリル、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、-C(CH=CH₂)、-C(C(CH₃)₂)、-C(CH₂CH₃)、-CH₂C(CH₃)₂CH、-CH₂C(CH₃)₂C(CH₃)、及び-CH₂C(CH₂CH₃)が挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換されていても、置換されていてもよい。特記されない限り、本明細書に記載のアルキル基が「置換されている」と言われるとき、それらは、本明細書に開示される例示的な化合物及び実施態様に見られるもの、並びにハロゲン(クロロ、ヨード、ブロモ、若しくはフルオロ);アルキル;ヒドロキシル;アルコキシ;アルコキシアルキル;アミノ;アルキルアミノ;カルボキシ;ニトロ;シアノ;チオール;チオエーテル;イミン;イミド;アミジン;グアニジン;エナミン;アミノカルボニル;アシルアミノ;ホスホネート;ホスフィン;チオカルボニル;スルフィニル;スルホン;スルホンアミド;ケトン;アルデヒド;エステル;ウレア;ウレタン;オキシム;ヒドロキシルアミン;アルコキシアミン;アリールオキシアミン;アラルコキシアミン;N-オキシド;ヒドラジン;ヒドラジド;ヒドラゾン;アジド;イソシアネート;イソチオシアネート;シアネート;チオシアネート;酸素(=O);B(OH)₂、又はO(アルキル)アミノカルボニルのような、任意の置換基(単数)又は置換基(複数)で置換されていてもよい。

30

【0028】

40

「アルケニル」基は、2~10個の炭素原子、典型的には、2~8個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、直鎖又は分岐状非環式炭化水素である。代表的な直鎖及び分岐状(C₂-C₈)アルケニルとしては、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-イソブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、-2,3-ジメチル-2-ブテニル、-1-ヘキセニル、-2-ヘキセニル、-3-ヘキセニル、-1-ヘプテニル、-2-ヘプテニル、-3-ヘプテニル、-1-オクテニル、-2-オクテニル、-3-オクテニルなどが挙げられる。アルケニル基の二重結合は、共役していないく

50

ても、別の不飽和基と共に役していくてもよい。アルケニル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。

【0029】

「シクロアルキル」基は、任意に1~3個のアルキル基で置換され得る单一の環式環又は複数の縮合若しくは架橋環を有する、炭素原子3~10個の飽和又は部分飽和環状アルキル基である。いくつかの実施態様において、シクロアルキル基が3~8個の環員を有するのに対し、他の実施態様においては、環炭素原子の数は、3~5個、3~6個、又は3~7個の範囲である。そのようなシクロアルキル基には、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル、2-メチルシクロオクチルなどの単環構造、又はアダマンチルなどの複数の若しくは架橋された環構造が含まれる。不飽和シクロアルキル基の例としては、特に、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニルが挙げられる。シクロアルキル基は、置換されても、置換されていなくてもよい。そのような置換シクロアルキル基には、例として、シクロヘキサンなどが含まれる。10

【0030】

「アリール」基は、単一の環を有する炭素原子6~14個の芳香族炭素環基(例えば、フェニル)又は複数の縮合環を有する炭素原子6~14個の芳香族炭素環基(例えば、ナフチル若しくはアントリル)である。いくつかの実施態様において、アリール基は、該基の環部分に6~14個の炭素を含有し、他の実施態様においては、6~12個の炭素原子又は6~10個の炭素原子を含有する。特定のアリールとしては、フェニル、ビフェニル、ナフチルなどが挙げられる。アリール基は、置換されても、置換されていなくてもよい。「アリール基」という語句は、縮合芳香族-脂肪族環系などの縮合環を含有する基(例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど)も含む。20

【0031】

「ヘテロアリール」基は、1~4個のヘテロ原子をヘテロ芳香族環系の環原子として有し、該原子の残りが炭素原子であるアリール環系である。いくつかの実施態様において、ヘテロアリール基は、該基の環部分に5~6個の環原子を含有し、他の実施態様においては、6~9個の原子又は6~10個の原子を含有する。好適なヘテロ原子としては、酸素、硫黄、及び窒素が挙げられる。特定の実施態様において、ヘテロアリール環系は、単環式又は二環式である。非限定的な例としては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピロリル(pyrolyl)、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル(例えば、イソベンゾフラン-1,3-ジイミン)、インドリル、アザインドリル(例えば、ピロロピリジル又は1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル)、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル(例えば、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル)、イミダゾピリジル(例えば、アザベンゾイミダゾリル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又は1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル)、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾロピリジル、チアナフタレニル、ブリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、及びキナゾリニル基などの基が挙げられるが、これらに限定されない。30

【0032】

「ヘテロシクリル」は、1~4個の環炭素原子が独立に、O、S、及びNからなる群のヘテロ原子と置換されている、芳香族シクロアルキル(ヘテロアリールとも呼ばれる)又は非芳香族シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、ヘテロシクリル基が、3~10個の環員を含有するのに対し、他のそのような基は、3~5個、3~6個、又は3~8個の環員を有する。ヘテロシクリルはまた、任意の環原子(すなわち、ヘテロ環式環の任意の炭素原子又はヘテロ原子)において他の基に結合されていてもよい。ヘテロシクリルアルキル基は、置換されても、置換されていなくてもよい。ヘテロシクリル基は、例えば、イ40

ミダゾリル、イミダゾリニル、及びイミダゾリジニル基などの、不飽和、部分飽和、及び飽和環系を包含する。ヘテロシクリルという語句は、縮合環種を含み、これには、例えば、ベンゾトリアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、及びベンゾ[1,3]ジオキソリルなどの縮合芳香族及び非芳香族基を含むものが含まれる。この語句は、限定されないが、キヌクリジルなどの、ヘテロ原子を含有する架橋多環式環系も含む。ヘテロシクリル基の代表的な例としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソリル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル(例えば、テトラヒドロ-2H-ピラニル)、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアン、ジオキシル、ジチアニル、ピラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロジチニル、ジヒドロジチオニル、ホモピペラジニル、キヌクリジル、インドリル、インドリニル、イソインドリル、アザインドリル(ピロロピリジル)、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル(benzothiazolyl)、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジチニル、ベンゾオキサチニル、ベンゾチアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル(アザベンゾイミダゾリル; 例えば、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル又は1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル)、トリアゾロピリジル、イソオキサゾロピリジル、ブリニル、キサンチニル、アデニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブテリジニル、チアナフタレニル、ジヒドロベンゾチアジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒドロベンゾトリアゾリル、テトラヒドロピロロピリジル、テトラヒドロピラゾロピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル、テトラヒドロトリアゾロピリジル、及びテトラヒドロキノリニル基が挙げられるが、これらに限定されない。代表的な置換ヘテロシクリル基は、一置換されたものであっても、複数回置換されたものであってもよく、例えば、限定されないが、ピリジル又はモルホリニル基があり、これらは、様々な置換基、例えば、以下に記載されているもので、2-、3-、4-、5-、若しくは6-置換されているか、又は二置換されている。

【0033】

「シクロアルキルアルキル」基は、式:-アルキル-シクロアルキルの基であり、式中、アルキル及びシクロアルキルは、上で定義されている。置換シクロアルキルアルキル基は、該基のアルキル部分、シクロアルキル部分、又はアルキル部分とシクロアルキル部分の両方で置換されていてもよい。代表的なシクロアルキルアルキル基としては、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシリメチル、シクロヘキシリエチル、及びシクロヘキシリプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な置換シクロアルキルアルキル基は、一置換されたものであっても、複数回置換されたものであってもよい。

【0034】

「アラルキル」基は、式:-アルキル-アリールの基であり、式中、アルキル及びアリールは、上記で定義されている。置換アラルキル基は、該基のアルキル部分、アリール部分、又はアルキル部分とアリール部分の両方で置換されていてもよい。代表的なアラルキル基としては、ベンジル及びフェネチル基、並びに縮合(シクロアルキルアリール)アルキル基、例えば、4-エチル-インダニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

「ヘテロシクリルアルキル」基は、式:-アルキル-ヘテロシクリルの基であり、式中、

10

20

30

40

50

アルキル及びヘテロシクリルは、上記で定義されている。置換ヘテロシクリルアルキル基は、該基のアルキル部分、ヘテロシクリル部分、又はアルキル部分とヘテロシクリル部分の両方で置換されていてもよい。代表的なヘテロシクリル(heterocrylic)アルキル基としては、4-エチル-モルホリニル、4-プロピルモルホリニル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、ピリジン-3-イルメチル、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-2-イルエチル、及びインドール-2-イルプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0036】

「ハロゲン」は、クロロ、ヨード、ブロモ、又はフルオロである。

10

【0037】

「ヒドロキシアルキル」基は、1以上のヒドロキシ基で置換された上記のアルキル基である。

【0038】

「アルコキシ」基は、-O-(アルキル)であり、ここで、アルキルは、上記で定義されている。

【0039】

「アルコキシアルキル」基は、-(アルキル)-O-(アルキル)であり、ここで、アルキルは、上記で定義されている。

【0040】

20

「アミン」基は、式:-NH₂の基である。

【0041】

「ヒドロキシルアミン」基は、式:-N(R#)OH又は-NHOHの基であり、式中、R#は、本明細書で定義されている、置換又は非置換のアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリルアルキル基である。

【0042】

「アルコキシアミン」基は、式:-N(R#)O-アルキル又は-NHO-アルキルの基であり、式中、R#は、上記で定義されている通りである。

【0043】

「アリルオキシアミン」基は、式:-N(R#)O-アリール又は-NHO-アリールの基であり、式中、R#は、上記で定義されている通りである。

30

【0044】

「アラルコキシアミン」基は、式:N(R#)O-アラルキル又はNHOアラルキルの基であり、式中、R#は先に定義されている通りである。

【0045】

「アルキルアミン」基は、式:-NH-アルキル又は-N(アルキル)₂の基であり、式中、各々のアルキルは、独立に、上記で定義されている通りである。

【0046】

「アミノカルボニル」基は、式:-C(=O)N(R#)₂、-C(=O)NH(R#)、又は-C(=O)NH₂の基であり、式中、各々のR#は、上記で定義されている通りである。

40

【0047】

「アシルアミノ」基は、式:-NHC(=O)(R#)又は-N(アルキル)C(=O)(R#)の基であり、式中、各々のアルキル及びR#は、独立に、上記で定義されている通りである。

【0048】

「O(アルキル)アミノカルボニル」基は、式:-O(アルキル)C(=O)N(R#)₂、-O(アルキル)C(=O)NH(R#)、又は-O(アルキル)C(=O)NH₂の基であり、式中、各々のR#は、独立に、上記で定義されている通りである。

【0049】

「N-オキシド」基は、式:-N⁺-O⁻の基である。

【0050】

50

「カルボキシ」基は、式: $-C(=O)OH$ の基である。

【0051】

「ケトン」基は、式: $-C(=O)(R^{\#})$ の基であり、式中、 $R^{\#}$ は、上記で定義されている通りである。

【0052】

「アルデヒド」基は、式: $-CH(=O)$ の基である。

【0053】

「エステル」基は、式: $-C(=O)O(R^{\#})$ 又は $-OC(=O)(R^{\#})$ の基であり、式中、 $R^{\#}$ は、上記で定義されている通りである。

【0054】

「ウレア」基は、式: $-N(\text{アルキル})C(=O)N(R^{\#})_2$ 、 $-N(\text{アルキル})C(=O)NH(R^{\#})$ 、 $-N(\text{アルキル})C(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)N(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(=O)NH(R^{\#})$ 、又は $-NHC(=O)NH_2$ の基であり、式中、各々のアルキル及び $R^{\#}$ は、独立に、上記で定義されている通りである。

【0055】

「イミン」基は、式: $-N=C(R^{\#})_2$ 又は $-C(R^{\#})=N(R^{\#})$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上記で定義されている通りである。

【0056】

「イミド」基は、式: $-C(=O)N(R^{\#})C(=O)(R^{\#})$ 又は $-N((C=O)(R^{\#}))_2$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上記で定義されている通りである。

【0057】

「ウレタン」基は、式: $-OC(=O)N(R^{\#})_2$ 、 $-OC(=O)NH(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})C(=O)O(R^{\#})$ 、又は $-NHC(=O)O(R^{\#})$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上記で定義されている通りである。

【0058】

「アミジン」基は、式: $-C(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$ 、 $-C(=N(R^{\#}))NH_2$ 、 $-C(=NH)N(R^{\#})_2$ 、 $-C(=NH)NH(R^{\#})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-N=C(R^{\#})N(R^{\#})_2$ 、 $-N=C(R^{\#})NH(R^{\#})$ 、 $-N=C(R^{\#})NH_2$ 、 $-N(R^{\#})C(R^{\#})=N(R^{\#})$ 、 $-NHC(R^{\#})=N(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})C(R^{\#})=NH$ 、又は $-NHC(R^{\#})=NH$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上記で定義されている通りである。

【0059】

「グアニジン」基は、式: $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(=N(R^{\#}))N(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})C(=NH)N(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))NH(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})C(=N(R^{\#}))NH_2$ 、 $-NHC(=NH)N(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(=N(R^{\#}))NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH(R^{\#})$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-N=C(N(R^{\#})_2)_2$ 、 $-N=C(NH(R^{\#}))_2$ 、又は $-N=C(NH_2)_2$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上記で定義されている通りである。

【0060】

「エナミン」基は、式: $-N(R^{\#})C(R^{\#})=C(R^{\#})_2$ 、 $-NHC(R^{\#})=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(N(R^{\#})_2)=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(NH(R^{\#}))=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(NH_2)=C(R^{\#})_2$ 、 $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(N(R^{\#})_2)$ 、 $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(NH(R^{\#}))$ 、又は $-C(R^{\#})=C(R^{\#})(NH_2)$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上記で定義されている通りである。

【0061】

「オキシム」基は、式: $-C(=NO(R^{\#}))(R^{\#})$ 、 $-C(=NOH)(R^{\#})$ 、 $-CH(=NO(R^{\#}))$ 、又は $-CH(=NOH)$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上記で定義されている通りである。

【0062】

「ヒドラジド」基は、式: $-C(=O)N(R^{\#})N(R^{\#})_2$ 、 $-C(=O)NHN(R^{\#})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{\#})NH(R^{\#})$ 、 $-C(=O)N(R^{\#})NH_2$ 、 $-C(=O)NHNH(R^{\#})_2$ 、又は $-C(=O)NHNH_2$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上記で定義されている通りである。

【0063】

「ヒドラジン」基は、式: $-N(R^{\#})N(R^{\#})_2$ 、 $-NHN(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})NH(R^{\#})$ 、 $-N(R^{\#})NH_2$ 、 $-NHNH(R^{\#})_2$ 、又は $-NHNH_2$ の基であり、式中、各々の $R^{\#}$ は、独立に、上記で定義されている通りである。

【0064】

10

20

30

40

50

「ヒドラゾン」基は、式: $-C(=N-N(R^{\#}))_2(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N-NH(R^{\#}))_2(R^{\#})_2$ 、 $-C(=N-NH_2)(R^{\#})_2$ 、 $-N(R^{\#})(N=C(R^{\#}))_2$ 、又は $-NH(N=C(R^{\#}))_2$ の基であり、式中、各々のR[#]は、独立に、上記で定義されている通りである。

【0065】

「アジド」基は、式: $-N_3$ の基である。

【0066】

「イソシアネート」基は、式: $-N=C=O$ の基である。

【0067】

「イソチオシアネート」基は、式: $-N=C=S$ の基である。

【0068】

「シアネート」基は、式: $-OCN$ の基である。

10

【0069】

「チオシアネート」基は、式: $-SCN$ の基である。

【0070】

「チオエーテル」基は、式: $-S(R^{\#})$ の基であり、式中、R[#]は、上記で定義されている通りである。

【0071】

「チオカルボニル」基は、式: $-C(=S)(R^{\#})$ の基であり、式中、R[#]は、上記で定義されている通りである。

【0072】

「スルフィニル」基は、式: $-S(=O)(R^{\#})$ の基であり、式中、R[#]は、上記で定義されている通りである。

20

【0073】

「スルホン」基は、式: $-S(=O)_2(R^{\#})$ の基であり、式中、R[#]は、上記で定義されている通りである。

【0074】

「スルホニルアミノ」基は、式: $-NHSO_2(R^{\#})$ 又は $-N(\text{アルキル})SO_2(R^{\#})$ の基であり、式中、各々のアルキル及びR[#]は、上記で定義されている。

【0075】

「スルホンアミド」基は、式: $-S(=O)_2N(R^{\#})_2$ 、又は $-S(=O)_2NH(R^{\#})$ 、又は $-S(=O)_2NH_2$ の基であり、式中、各々のR[#]は、独立に、上記で定義されている通りである。

30

【0076】

「ホスホネート」基は、式: $-P(=O)(O(R^{\#}))_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-OP(=O)(O(R^{\#}))(R^{\#})$ 、又は $-OP(=O)(OH)(R^{\#})$ の基であり、式中、各々のR[#]は、独立に、上記で定義されている通りである。

【0077】

「ホスフィン」基は、式: $-P(R^{\#})_2$ の基であり、式中、各々のR[#]は、独立に、上記で定義されている通りである。

【0078】

アルキル基を除く本明細書に記載の基が「置換されている」と言われるとき、それらは、任意の適切な置換基(单数)又は置換基(複数)で置換されていてもよい。実例となる置換基の例は、本明細書に開示される例示的な化合物及び実施態様に見られるもの、並びにハロゲン(クロロ、ヨード、ブロモ、又はフルオロ);アルキル;ヒドロキシリル;アルコキシ;アルコキシアルキル;アミノ;アルキルアミノ;カルボキシ;ニトロ;シアノ;チオール;チオエーテル;イミン;イミド;アミジン;グアニジン;エナミン;アミノカルボニル;アシルアミノ;ホスホネート;ホスフィン;チオカルボニル;スルフィニル;スルホン;スルホンアミド;ケトン;アルデヒド;エステル;ウレア;ウレタン;オキシム;ヒドロキシリルアミン;アルコキシアミン;アリールオキシアミン;アラルコキシアミン;N-オキシド;ヒドラジン;ヒドラジド;ヒドラゾン;アジド;イソシアネート;イソチオシアネート;シアネート;チオシアネート;酸素(=O);B(OH)₂;O(アルキル)アミノカルボニル;单環式又は縮合若しくは非縮合多環式であ

40

50

り得るシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシリ)、或いは単環式又は縮合若しくは非縮合多環式であり得るヘテロシクリル(例えば、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、又はチアジニル); 単環式又は縮合若しくは非縮合多環式アリール又はヘテロアリール(例えば、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、又はベンゾフラニル)アリールオキシ; アラルキルオキシ; ヘテロシクリルオキシ; 及びヘテロシクリルアルコキシである。

【0079】

本明細書で使用される通り、「医薬として許容し得る塩(複数可)」という用語は、無機酸及び無機塩基並びに有機酸及び有機塩基を含む医薬として許容し得る無毒な酸又は塩基から製造される塩を指す。TORキナーゼ阻害剤の好適な医薬として許容し得る塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛から製造される金属塩、又はリジン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、及びプロカインから製造される有機塩が挙げられるが、これらに限定されない。好適な無毒な酸としては、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクトロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、及びp-トルエンスルホン酸などの無機酸及び有機酸が挙げられるが、これらに限定されない。特定の無毒な酸としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及びメタンスルホン酸が挙げられる。したがって、特定の塩の例としては、塩酸塩及びメシル酸塩が挙げられる。他のものも当技術分野で周知である。例えば、「レミントンの医薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」、第18版、Mack Publishing, Easton PA(1990)、又は「レミントン:薬学の科学と実践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」、第19版、Mack Publishing, Easton PA(1995)を参照されたい。

10

20

30

40

【0080】

本明細書で使用される通り、及び別途示されない限り、「クラスレート」という用語は、ゲスト分子(例えば、溶媒若しくは水)が内部に捕捉されている空間(例えば、チャネル)を含む結晶格子又はTORキナーゼ阻害剤がゲスト分子である結晶格子の形態の、TORキナーゼ阻害剤又はその塩を意味する。

【0081】

本明細書で使用される通り、及び別途示されない限り、「溶媒和物」という用語は、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論的又は非化学量論的量の溶媒をさらに含む、TORキナーゼ阻害剤又はその塩を意味する。一実施態様において、該溶媒和物は、水和物である。

【0082】

本明細書で使用される通り、及び別途示されない限り、「水和物」という用語は、非共有結合性分子間力によって結合した化学量論的又は非化学量論的量の水をさらに含む、TORキナーゼ阻害剤又はその塩を意味する。

【0083】

本明細書で使用される通り、及び別途示されない限り、「プロドラッグ」という用語は、生物学的条件下(インビトロ又はインビボ)で、加水分解し、酸化し、又は別の形で反応して、活性化合物、特に、TORキナーゼ阻害剤を提供することができる、TORキナーゼ阻害剤誘導体を意味する。プロドラッグの例としては、生物加水分解性アミド、生物加水分解性エステル、生物加水分解性カルバメート、生物加水分解性カルボネート、生物加水分解

50

性ウレイド、及び生物加水分解性ホスフェート類似体などの生物加水分解性部分を含む、TORキナーゼ阻害剤の誘導体及び代謝物が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施態様において、カルボキシル官能基を有する化合物のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエステルである。該カルボン酸エステルは、分子上に存在するカルボン酸部分のいずれかをエステル化することにより簡便に形成される。プロドラッグは、通常、周知の方法、例えば、「バーガーの医薬品化学と創薬(Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery)」、第6版(Donald J. Abraham編、2001, Wiley)、及び「プロドラッグの設計と応用(Design and Application of Prodrugs)」(H. Bundgaard編、1985, Harwood Academic Publishers Gmfb)に記載されている方法を用いて製造することができる。

【0084】

10

本明細書で使用される通り、及び別途示されない限り、「立体異性体」又は「立体異性体的に純粹な」という用語は、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まないTORキナーゼ阻害剤の1つの立体異性体を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する立体異性体的に純粹な化合物は、その化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含まない。2つのキラル中心を有する立体異性体的に純粹な化合物は、その化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性体的に純粹な化合物は、約80重量%超の該化合物の1つの立体異性体及び約20重量%未満の該化合物の他の立体異性体、約90重量%超の該化合物の1つの立体異性体及び約10重量%未満の該化合物の他の立体異性体、約95重量%超の該化合物の1つの立体異性体及び約5重量%未満の該化合物の他の立体異性体、又は約97重量%超の該化合物の1つの立体異性体及び約3重量%未満の該化合物の他の立体異性体を含む。TORキナーゼ阻害剤は、キラル中心を有することができ、かつラセミ化合物、個々のエナンチオマー又はジアステレオマー、及びこれらの混合物として存在し得る。全てのそのような異性体形態は、その混合物を含んで、本明細書に開示される実施態様に含まれる。そのようなTORキナーゼ阻害剤の立体異性体的に純粹な形態の使用、及びそれらの形態の混合物の使用は、本明細書に開示される実施態様によって包含される。例えば、特定のTORキナーゼ阻害剤の等量又は不等量(amounts)のエナンチオマーを含む混合物を、本明細書に開示される方法及び組成物で使用することができる。これらの異性体は、不斉合成するか、又はキラルカラム若しくはキラル分割剤などの標準的な技術を用いて分割することができる。例えば、Jacques, J. らの文献、「エナンチオマー、ラセミ化合物、及び分割(Enantiomers, Racemates and Resolutions)」(Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H. らの文献、Tetrahedron 33:2725(1977); Eliel, E. L. の文献、「炭素化合物の立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds)」(McGraw-Hill, NY, 1962); 及びWilen, S. H. の文献、「分割剤及び光学分割の表(Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions)」、p. 268(E.L. Eliel編、Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)を参照されたい。

20

30

【0085】

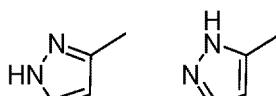
TORキナーゼ阻害剤が、E及びZ異性体又はこれらの混合物、並びにシス及びトランス異性体又はこれらの混合物を含み得ることにも留意すべきである。特定の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、シス又はトランス異性体として単離される。他の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、シス異性体とトランス異性体の混合物である。

40

【0086】

「互変異性体」は、互いに平衡状態にある化合物の異性体形態を指す。該異性体形態の濃度は、化合物が見出される環境によって決まり、例えば、該化合物が固体であるのか、それとも、有機溶液若しくは水溶液中にあるのかによって異なり得る。例えば、水溶液中では、ピラゾールは、以下の異性体形態を示すことができ、これらは、互いの互変異性体と呼ばれる：

【化1】



50

。

【0087】

当業者により容易に理解される通り、多種多様な官能基及び他の構造が互変異性を示すことができ、TORキナーゼ阻害剤の全ての互変異性体が本発明の範囲内にある。

【0088】

TORキナーゼ阻害剤が、非天然の割合の原子同位体を1以上の該原子において含有することができるにも留意すべきである。例えば、該化合物は、例えば、トリチウム(³H)、ヨウ素-125(¹²⁵I)、硫黄-35(³⁵S)、若しくは炭素-14(¹⁴C)などの放射性同位体で放射性標識されていてもよく、又は例えば、重水素(²H)、炭素-13(¹³C)、若しくは窒素-15(¹⁵N)で同位体濃縮されていてもよい。本明細書で使用される通り、「アイソトポログ」は、同位体濃縮された化合物である。「同位体濃縮された」という用語は、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する原子を指す。「同位体濃縮された」とは、その原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも1つの原子を含有する化合物を指すこともできる。「同位体組成」という用語は、所与の原子についての各々の同位体の存在量を指す。放射性標識された及び同位体濃縮された化合物は、治療剤、例えば、癌及び炎症治療剤、研究用試薬、例えば、結合アッセイ試薬、並びに診断剤、例えば、インビボイメージング剤として有用である。本明細書に記載のTORキナーゼ阻害剤の全ての同位体変種は、放射性であるかどうかにかかわらず、本明細書に提供される実施態様の範囲内に包含されることが意図される。いくつかの実施態様において、TORキナーゼ阻害剤のアイソトポログが提供され、例えば、該アイソトポログは、重水素、炭素-13、又は窒素-15濃縮されたTORキナーゼ阻害剤である。

10

20

30

40

【0089】

本明細書で使用される「治療する」とは、障害若しくは疾患（例えば、癌若しくは腫瘍症候群）と関連する症状の全体的若しくは部分的な緩和、又はそれらの症状のさらなる進行若しくは悪化の抑制若しくは停止を意味する。

【0090】

本明細書で使用される「予防する」とは、疾患若しくは障害（例えば、癌）又はその症状の発生、再発、又は拡大の全体的又は部分的な予防を意味する。

【0091】

TORキナーゼに関連する「有効量」という用語は、癌と関連する症状を全体的に若しくは部分的に緩和するか、又はそれらの症状のさらなる進行若しくは悪化を抑制し若しくは停止させるか、又は癌を有し若しくは癌を有するリスクのある対象の癌を治療若しくは予防することができる、単独の又は組み合わせた量を意味する。例えば、医薬組成物中のTORキナーゼ阻害剤の有効量は、所望の効果を発揮するであろうレベルとすることができます；例えば、経口投与と非経口投与の両方についての単位投薬量で対象の体重1kg当たり約0.005mgから患者の体重1kg当たり約100mgである。

【0092】

「癌」という用語は、周囲の組織に浸潤し、新しい身体部位に転移することができる細胞の増殖を特徴とする様々な悪性新生物のいずれをも指す。良性腫瘍と悪性腫瘍はどちらも、それらが発見される組織の種類に従って分類される。例えば、線維腫は、線維性結合組織の新生物であり、メラノーマは、色素（メラニン）細胞の異常増殖物である。例えば、皮膚、気管支、及び胃の上皮組織に由来する悪性腫瘍は、癌腫と呼ばれる。乳房、前立腺、及び結腸に見られるような腺上皮組織の悪性腫瘍は、腺癌として知られる。結合組織、例えば、筋肉、軟骨、リンパ組織、及び骨の悪性増殖物は、肉腫と呼ばれる。リンパ腫及び白血病は、白血球の中で生じる悪性腫瘍である。転移のプロセスによる身体の他の部位への腫瘍細胞の移動は、当初の出現部位から離れた部位に新生物を定着させる。骨組織は、全癌症例の約30%で生じる悪性腫瘍の転移の最好発部位の一つである。悪性腫瘍の中で、肺癌、乳癌、前立腺癌などは、骨に転移する可能性が高いことが特に知られている。

【0093】

新生物、癌、腫瘍成長、又は腫瘍細胞成長との関連において、阻害は、特に、原発性若

50

しくは二次性腫瘍の出現の遅延、原発性若しくは二次性腫瘍の発達の抑制、原発性若しくは二次性腫瘍の発生の低下、疾患の二次的影響の重症度の抑制又は低下、腫瘍成長の停止、及び腫瘍の退縮によって評価することができる。極端な場合、完全阻害は、本明細書において、予防又は化学予防と呼ばれる。これに関連して、「予防」という用語は、臨床的に明らかな新生物形成の開始を完全に予防すること、又はリスクのある個体において前臨床的に明らかなステージの新生物形成の開始を予防することのどちらかを含む。また、この定義によって包含されることが意図されるのは、悪性細胞への形質転換の予防、又は前悪性細胞から悪性細胞への進行の停止若しくは逆行である。これは、新生物形成を発症するリスクのある者の予防的治療を含む。

【0094】

本明細書で使用される通り、「野生型」は、自然に発生したままの特性(例えば、遺伝子の配列若しくは存在、又はタンパク質の配列、存在、レベル、若しくは活性)の典型的又は最も一般的な形態及び他の全てが比較される基準を意味する。当業者により理解される通り、本明細書で使用される場合、野生型は、最も一般的に自然に起こる典型的な遺伝子配列(複数可)又は遺伝子発現レベルを指す。同様に、「対照患者」は、本明細書で使用される通り、野生型の遺伝子配列(複数可)又は遺伝子若しくはタンパク質の発現レベルを示す患者である。特定の実施態様において、遺伝子配列は、表1に説明される1つ以上の遺伝子、すなわち、PIK3CA、RICTOR、TP53、IGF1R、及び/又はPTENの遺伝子配列である。一実施態様において、遺伝子配列は、RICTOR、TP53、又はIGF1Rの1つ以上の遺伝子配列である。いくつかのそのような実施態様において、さらなる遺伝子配列はPIK3CAである。一実施態様において、遺伝子配列は、AKT1の遺伝子配列である。一実施態様において、遺伝子配列は、AKT2の遺伝子配列である。特定の実施態様において、遺伝子配列は、図2に説明される1つ以上の遺伝子の遺伝子配列である。別の実施態様において、遺伝子配列は、表2又は表3に説明される1つ以上の遺伝子の遺伝子配列である。さらに別の実施態様において、遺伝子配列は、表4に説明される1つ以上の遺伝子の遺伝子配列である。

10

20

30

40

【0095】

遺伝子分析のために、腫瘍試料は回収されて、DNAが腫瘍試料(例えば、治療前腫瘍試料)から抽出され、(例えば、Foundation Medicine, Inc (FMI)での)次世代シークエンシングに提出される。遺伝子は、以下の1つ:突然変異(複数可)(可能性のある体細胞多様体(*likely somatic variant*)若しくは公知の体細胞多様体又は意義不明の多様体)、又は構造的多様性(欠失、増幅、又は再構成)を示す場合、変異体(多様体)と考えられる。遺伝子は、この遺伝子に、配列の変更(多様体)が全く検出されない場合に、野生型であると考えられる。遺伝子クラスターは、該クラスター中の任意の遺伝子が先に定義された通り突然変異した場合、突然変異したと考えられ、そうでない場合、遺伝子クラスターは野生型であると考えられる。

【0096】

本明細書で使用される通り、「遺伝子突然変異」及び「遺伝子多様体」は、野生型又は非突然変異状態からの逸脱を示す。これらには、単一若しくは複数の塩基の変化、ヌクレオチド挿入若しくはヌクレオチド欠失(いずれにしても単一若しくは複数の塩基)、1コピーの喪失若しくはDNAのセグメントの焦点増幅(*focal amplification*)若しくは大規模増幅(*large amplification*)を含むコピー数変化、又はDNAの再構成があり、その場合、鎖が切れて、野生型とは異なる新たな方法で再結合している。さらに、本明細書で使用される通り、「遺伝子突然変異」は、例えば、mRNA発現の増加若しくは減少、タンパク質産生の増加若しくは減少、非機能性タンパク質、若しくは野生型と比べて機能が変更されたタンパク質をもたらす遺伝子突然変異を指す。本明細書で使用される通り、「遺伝子又はタンパク質の喪失」は、野生型レベルと比べて、低下したレベルの遺伝子若しくはタンパク質、又は遺伝子若しくはタンパク質の非存在を指す。

【0097】

本明細書で使用される用語「発現」は、遺伝子の2つの核酸鎖の一方のある領域に少なくとも部分的に相補的なRNA核酸分子を与える、遺伝子からの転写を指す。本明細書で使

50

用される用語「発現」は、タンパク質、ポリペプチド、又はその一部を与える、RNA分子からの翻訳も指す。

【0098】

「上方制御され」ている遺伝子の発現は、一般的に、野生型に対して「増加」している。 「下方制御され」ている遺伝子の発現は、一般的に、野生型に対して「減少」している。 特定の実施態様において、患者試料からの遺伝子は「上方制御され」していることがあり、すなわち、遺伝子発現は、例えば、野生型などの比較対照の約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、90%、100%、200%、300%、500%、1,000%、5,000%、又はそれ以上増加していることがある。他の実施態様において、患者試料からの遺伝子は、「下方制御され」していることがある、すなわち、遺伝子発現は、例えば、野生型などの比較対照の約99%、95%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、1%、又はそれ以下減少していることがある。
10

【0099】

本明細書で使用される通り、「低下したレベル」又は「喪失」は、野生型に観察されるレベルに対するレベルの低下を意味する。一実施態様において、低下は、10%～50%又は50%～100%である。いくつかの実施態様において、低下は、野生型に対して20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、又は100%(完全な喪失)である。

【0100】

本明細書で使用される用語「患者」及び「対象」は、ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、又はモルモットなどの動物を含むがこれらに限定されない動物、一実施態様において、哺乳動物、別の実施態様においてヒトを含む。
20

【0101】

一実施態様において、「患者」又は「対象」は、そのDNAが、対照患者又は野生型のものに対して遺伝子突然変異又は多様体を含むヒトである。別の実施態様において、「患者」又は「対象」は、そのDNAが、対照患者又は野生型のものに対して、遺伝子突然変異又は多様体を含むヒトである。別の実施態様において、「患者」又は「対象」は、対照患者又は野生型のものに対して遺伝子突然変異又は多様体を有するヒトである。別の実施態様において、「患者」又は「対象」は、対照患者又は野生型のものに対して遺伝子突然変異又は多様体を有し、遺伝子突然変異又は多様体を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCも有するヒトである。特定の実施態様において、遺伝子突然変異又は多様体は、例えば、サンガーシークエンシング、ジデオキシ鎖停止シークエンシング、大量並列次世代シークエンシング(NGS)、又はPCR系の方法を利用して決定された特定の遺伝子配列(複数可)により特定され、腫瘍試料及び基準試料の生配列データを処理し、シークエンシングプロセスからデータアーティファクトを除き、公知の多型を除き、腫瘍試料に存在する変異多様体を特定する分析パイプラインを利用して野生型と比較される(J. Ross及びM. Croninの文献、Am. J. Clin. Pathol., 136;527-539 (2011)参照)。特定の実施態様において、突然変異は、表1に説明される遺伝子、すなわちPIK3CA、RICTOR、TP53、IGF1R、及び/又はPTENの1つ以上の中にある。一実施態様において、突然変異は、RICTOR、TP53、又はIGF1Rの1つ以上の中にある。いくつかのそのような実施態様において、さらなる突然変異は、PIK3CA中の突然変異である。一実施態様において、突然変異は、AKT1の遺伝子配列中の突然変異である。一実施態様において、突然変異は、AKT2の遺伝子配列中の遺伝子増幅突然変異である。特定の実施態様において、多様体は、図2に説明される遺伝子の1つ以上の中にある。特定の実施態様において、多様体は、表2又は表3に説明される遺伝子の1つ以上の中にある。特定の実施態様において、多様体は、表4に説明される遺伝子の1つ以上の中にある。一実施態様において、多様体は、1つ以上の公知の体細胞多様体、可能性のある体細胞多様体、再構成、意義不明の多様体、又はコピー数多様体、例えば、増幅若しくは欠失、又はこれらの組み合わせである。一実施態様において、多様体は、1つ以上の公知の体細胞多様体である。別の実施態様において、多様体は、1つ以上の可能性のある体細胞多様体である。一実施態様において、多様体は、1つ以上の再
30
40
50

構成である。一実施態様において、多様体は、1つ以上の意義不明の多様体である。一実施態様において、多様体は、1つ以上の増幅である。別の実施態様において、多様体は、1つ以上の欠失である。

【0102】

用語「見込み」は、一般的に、ある事象の確率の増加を指す。患者応答の有効性に関連して使用される場合の用語「見込み」は、一般的に、癌若しくは腫瘍症候群、又はその症状が軽減されるか、又は減少される増大した確率を企図する。

【0103】

用語「予測する」は、一般的に、事前に決定するか、又は言うことを意味する。例えば、癌の有効性を「予測する」ために使用される場合、用語「予測する」は、治療の結果の見込みが、始めに、治療が始まる前に、又は治療期間が実質的に進行する前に決定できることを意味し得る。

10

【0104】

本明細書で使用される用語「決定すること」、「測定すること」、「評価すること」、「推定すること」、及び「試験すること」は、一般的にあらゆる形態の測定を指し、ある要素が存在するか否かを決定することを含む。これらの用語は、定量的決定及び/又は定性的決定の両方を含む。

【0105】

癌との関連において、阻害は、特に、疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発性腫瘍の減少、腫瘍関連症状の緩和、腫瘍により分泌される因子(腫瘍により分泌されるホルモン、例えば、カルチノイド症候群の一因となるものを含む)の阻害、原発性又は二次性腫瘍の出現の遅延、原発性又は二次性腫瘍の発達の抑制、原発性又は二次性腫瘍の発生の低下、疾患の二次的影響の重症度の抑制又は低下、腫瘍成長の停止、及び腫瘍の退縮、無増悪期間(TTP)の増加、無増悪生存期間(PFS)の増加、全生存期間(OS)の増加によって評価することができる。本明細書で使用されるOSは、無作為化(例えば、最初の投与日)から何らかの原因による死亡までの時間を意味し、包括解析集団(intent-to-treat population)において測定される。本明細書で使用されるTTPは、無作為化(例えば、最初の投与日)から客観的な腫瘍進行までの時間を意味し;TTPは死亡を含まない。本明細書で使用される通り、PFSは、無作為化(例えば、最初の投与日)から客観的な腫瘍進行又は死亡までの時間を意味する。一実施態様において、PFS率は、カプラン-マイヤー推定値を用いて計算される。極端な場合、完全阻害は、本明細書において、予防又は化学予防と呼ばれる。これに関連して、「予防」という用語は、臨床的に明らかな進行癌の発生を完全に予防すること、又は前臨床的に明らかなステージの癌の発生を予防することのどちらかを含む。また、この定義によって包含されることが意図されるのは、悪性細胞への形質転換の予防、又は前悪性細胞から悪性細胞への進行の停止若しくは逆行である。これは、癌を発症するリスクのある者の予防的治療を含む。

20

【0106】

特定の実施態様において、癌の治療は、固体腫瘍の応答評価基準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)(RECIST 1.1)によって評価することができる(Thereasse P. らの文献、「固体腫瘍の治療に対する応答を評価するための新しいガイドライン(New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors.)」、J. of the National Cancer Institute;2000;(92)205-216及びEisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. らの文献、「固体腫瘍の新たな応答評価基準:改訂されたRECISTガイドライン(バージョン1.1)(New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline(version 1.1))」、European J. Cancer;2009;(45)228-247を参照されたい)。新たな病変の出現を伴う又は伴わない標的及び非標的病変における腫瘍応答の全ての可能な組合せについての全体的な応答は、次の通りである:

30

40

【表1】

標的病変	非標的病変	新たな病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	不完全 奏功 /SD	なし	PR
PR	PD以外	なし	PR
SD	PD以外	なし	SD
PD	いずれでもよい	あり又はなし	PD
いずれでもよい	PD	あり又はなし	PD
いずれでもよい	いずれでもよい	あり	PD

CR=完全奏功; PR=部分奏功; SD=安定; 及びPD=進行。

【0107】

標的病変の評価に関して、完全奏功(CR)は全ての標的病変の消失であり、部分奏功(PR)は、ベースライン合計最大直径を基準とした、標的病変の最大直径の合計の少なくとも30%の減少であり、進行(PD)は、治療開始以降の記録されている最小合計最大直径を基準とした、標的病変の最大直径の合計の少なくとも約20%の増加であるか、又は1つ以上の新たな病変の出現であり、安定(SD)は、治療開始以降の最小合計最大直径を基準とした、部分奏功に適するほど十分な縮小でも、進行に適するほど十分な増加でもない。

10

【0108】

非標的病変の評価に関して、完全奏功(CR)は、全ての非標的病変の消失及び腫瘍マーカーレベルの正常化であり；不完全奏功/安定(SD)は、1つ以上の非標的病変(複数可)の持続及び/又は正常限度を上回る腫瘍マーカーレベルの維持であり、進行(PD)は、1つ以上の新たな病変の出現及び/又は既存の非標的病変の明確な進行である。

20

【0109】

特定の実施態様において、リンパ腫の治療は、以下に示す応答及びエンドポイントの定義を用いて、非ホジキンリンパ腫(NHL)の国際ワークショップ基準(IWC)(Cheson BD, Pfistner B, Juweid, MEらの文献、「悪性リンパ腫の改訂された応答基準(Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma.)」、J. Clin. Oncol: 2007;(25):579-586を参照)によって評価することができる：

30

【表2】

応答	定義	節塊	脾臓、肝臓	骨髄
CR	疾患の全ての証拠の消失	(a)療法前にFDG-集積又はPET陽性; PET陰性の場合どのような大きさの塊も許容される (b) FDG-集積が様々であるか又はPET陰性;CTで正常の大きさに退縮	触知しない、または結節の消失	反復生検で浸潤消失; 形態によっては決められない場合、免疫組織化学が陰性でなくてはならない
PR	測定可能疾患の退縮及び新しい病変なし	最大から6つまでの主要な塊のSPDが50%以上減少;他の節の大きさが増加しない (a) 療法前にFDG-集積又はPET陽性; 先の病変部で1つ以上のPET陽性部位がある (b) FDG-集積が様々であるか又はPET陰性;CTで退縮	結節のSPDが50%以上減少(単一の結節について最大の横直径で);肝臓又は脾臓のサイズの増加なし	療法前に陽性であるか否か関係なし;細胞型を特定しなければならない
SD	CR/PRにもPDにも到達しない	(a) 療法前にFDG-集積又はPET陽性; 疾患の先の病変部でPET陽性であり、CT又はPETで新しい部位がない (b) FDG-集積が様々であるか又はPET陰性;CTで先の病変部にサイズの変化なし		
PD又は疾患再発	新規病変出現又は先の病変部の最下点からの50%以上の増加	任意の軸で1.5cm以上の新規病変の出現、1つ以上の節でSPDの50%以上の増加、又は短径で1cm以上の先に確認されていた節の最大径の50%以上の増加 療法前にFDG-集積リンパ腫又はPET陽性である場合、PET陽性病巣	先の病巣のSPDで最下点から50%以上の増加	新病巣又は再発の出現

10

20

30

40

【0110】

略語:CR、完全寛解;FDG、[¹⁸F]フルオロデオキシグルコース;PET、陽電子放出断層撮影法;CT、コンピュータ断層撮影法;PR、部分寛解;SPD、直径の積の合計;SD、安定;PD、進行。

【表3】

エンドポイント	患者	定義	測定の起点
一次	全生存期間	あらゆる原因の結果としての死	試験への参加時
	無増悪生存期間	あらゆる原因の結果としての疾患進行又は死亡	試験への参加時
二次	全患者	あらゆる原因の結果としての治療の失敗又は死亡	試験への参加時
無増悪期間	全患者	リンパ腫の結果としての進行又は死亡までの時間	試験への参加時
無病生存期間	CRにある患者	リンパ腫又は治療の急性毒性の結果としての再発又は死亡までの時間	応答の記録時
奏功期間	CR又はPRにある患者	再発又は進行までの期間	応答の記録時
リンパ腫特異的生存期間	全患者	リンパ腫の結果としての死亡までの期間	試験への参加時
次回治療開始までの期間	全患者	新しい治療までの期間	一次治療の終わり

略語：CR、完全寛解；PR、部分寛解。

【0111】

一実施態様において、リンパ腫のエンドポイントは、臨床的有益性の証拠である。臨床的有益性は、生活の質の改善、又は患者症状、輸血必要性、頻発する感染、若しくは他のパラメーターの減少を反映し得る。リンパ腫関連症状の再発又は進行までの時間も、このエンドポイントに使用できる。

【0112】

特定の実施態様において、CLLの治療は、CLLの国際ワークショップガイドライン(Hallek M, Cheson BD, Catovsky Dらの文献、「慢性リンパ球性白血病の診断及び治療のガイドライン：米国立癌研究所ワーキンググループ1996年ガイドラインの改訂となる慢性リンパ球性白血病に関する国際ワークショップの報告(Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines.)」、Blood, 2008; (111)12: 5446-5456を参照)により、その中及び特に以下に示される応答及びエンドポイントの定義を用いて評価することができる：

10

20

30

【表4】

パラメーター	CR	PR	PD
A群			
リンパ節腫脹 [†]	1.5cmを超えるものがない	50%以上の減少	50%以上の増加
肝腫大	無し	50%以上の減少	50%以上の増加
脾腫大	無し	50%以上の減少	50%以上の増加
血液リンパ球	< 4000/ μ L	ベースラインから 50%以上の減少	ベースラインから 50%以上の増加
骨髓 [‡]	正形成性、リンパ球30%未満、 Bリンパ小節なし。 骨髓細胞減少により CRi(5.1.6) と定義。	骨髓浸潤、 又はBリンパ小節の 50%減少	
B群			
血小板数	> 100 000/ μ L	> 100 000/ μ L 又は ベースラインから 50%以上の増加	CLLによる ベースラインから 50%以上の減少
ヘモグロビン	> 11.0 g/dL	> 11 g/dL 又はベース ラインから50%以上の増加	CLLによる ベースラインから 2g/dLを超える減少
好中球 [‡]	> 1500/ μ L	> 1500/ μ L 又は ベースラインから 50%を超える改善	

【0113】

A群の基準は、腫瘍量を定義するものであり;B群の基準は、造血系(又は骨髄)の機能を定義するものである。CR(完全寛解):これらの基準の全てが満たされなければならず、患者は、疾患関連全身症状を欠いていなければならない;PR(部分寛解):A群の基準のうちの少なくとも2つに加えてB群の基準のうちの1つが満たされなければならない;SDは、進行(PD)の欠如及び少なくともPRの不達成である;PD: A群又はB群の上記基準のうちの少なくとも1つが満たされなければならない。複数のリンパ節の積の合計(臨床試験におけるCTスキャンによるか、又は一般診療における身体診察によって評価される)。これらのパラメーターは、いくつかの応答カテゴリーに無関係である。

【0114】

特定の実施態様において、多発性骨髄腫の治療は、以下に示す応答及びエンドポイントの定義を用いて、多発性骨髄腫の国際統一応答規準(IURC)(Durie BG, Harousseau J-L, Miguel JSらの文献、「多発性骨髄腫の国際統一応答規準(International uniform response criteria for multiple myeloma)」、Leukemia, 2006;(10)10: 1-7を参照)によって評価できる:

10

20

30

【表5】

応答サブカテゴリー	効果判定基準 ^a
sCR	以下の通り定義されるCRに加え 正常なFLC比及び 免疫組織化学又は 蛍光抗体法 ^c により 骨髓 ^b にクローニング細胞が無いこと
CR	血清及び尿の免疫固定法が陰性であり、 軟部組織形質細胞腫が消失し、 骨髓 ^b 中の形質細胞が5%未満である
VGPR	血清及び尿のMタンパク質が電気泳動ではなく 免疫固定法により検出されるか、血清Mタンパク質の 90%以上の減少に加えて尿Mタンパク質レベルが 24時間当たり100mg未満である
PR	血清Mタンパク質が50%以上減少し、24時間尿Mタンパク質が 90%以上減少又は24時間当たり200mg未満に減少する。 血清及び尿Mタンパク質が測定不可能な場合 ^d 、 Mタンパク質評価基準の代りに、関連FLCレベルと 非関連FLCレベルの間の差の50%以上の減少が必要である。 血清及び尿Mタンパク質が測定不可能であり、 血清フリーライトアッセイも測定不可能な場合、 ベースライン骨髓形質細胞パーセンテージが30%以上であった ならば、Mタンパク質の代りに形質細胞の50%以上の減少が 必要である。 上述の基準に加え、ベースラインで軟部組織形質細胞腫が 存在する場合、その大きさの50%以上の減少も必要である。
SD (応答の指標としての利用は 推奨されない;疾患の安定は無増悪 期間推定値を与えることにより最も よく記載される)	CR、VGPR、PR、又は進行の基準を満たさない。

【0115】

略語: CR、完全奏功; FLC、遊離軽鎖; PR、部分奏功; SD、安定; sCR、厳密な完全奏功; VGPR、極めて良好な部分奏功;^a全ての応答カテゴリーは、何らかの新しい療法を開始する前にはいつでも行われる2回の連続する評価を必要とする; 放射線学的検査が行われた場合、全てのカテゴリーはまた、進行性又は新しい骨病変の公知の兆候を必要としない。放射線学的検査は、これらの応答要件を満たすためには必要とされない;^b反復骨髓生検による確認は必要とされない;^cクローニング細胞の有無は、/比に基づく。免疫組織化学及び/又は免疫蛍光検査による異常な/比は、解析に最低100個の形質細胞を必要とする。異常なクローニングの存在を反映する異常な比は、>4:1又は<1:2の/である。^d測定可能な疾患は、以下の測定値のうちの少なくとも1つによって定義される: 骨髓形質細胞 30%; 血清M-タンパク質 1g/dl(10gm/l)[10g/l]; 尿M-タンパク質 200mg/24時間; 血清FLCアッセイ: 関連FLCレベル 10mg/dl(100mg/l); 提示される血清FLC比が異常。

【0116】

下記の手順、慣行、及び定義は、高悪性度神経膠腫の応答基準に関する神経腫瘍学の応答評価(RANO)ワーキンググループの勧告を履行するための手引きを提供する(Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA.らの文献、「高悪性度神経膠腫の改訂された応答評価基準: 神経腫瘍学の応答評価ワーキンググループ(Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group.)」、J Clin

10

20

30

40

50

Oncol 2010;28: 1963-1972)。タイムポイント応答(TPR)の基準についてのRANO基準に対する主な変更としては、グルココルチコイド用量の変化を規定するための手術上の慣行の追加、及び客観的な放射線学的評価に焦点を当てるための対象の臨床的悪化要素の除去を挙げることができる。ベースラインMRIスキャンは、化合物治療の再開に先立ち、手術後休止期間の終了時に実施される評価として定義される。ベースラインMRIは、完全奏功(CR)及び部分奏功(PR)を評価するための基準として使用される。一方、ベースライン時又は後の評価時に得られる最小SPD(垂直直径の積の合計)は、最下点評価(nadir assessment)と命名され、進行を決定するための基準として使用される。任意のプロトコル規定MRIスキャン前の5日間、対象は、グルココルチコイドを全く受容しないか、又は安定用量のグルココルチコイドを服用する。安定用量は、MRIスキャン前の連続5日間の同一の一日量として定義される。処方されたグルココルチコイド用量がベースラインスキャン前の5日間のうちに変更される場合、上記の基準を満たすグルココルチコイドの使用を伴う、新たなベースラインスキャンが必要となる。以下の定義が使用される。

10

【0117】

測定可能病変:測定可能病変は、二次元的に測定することができるコントラスト増強病変である。測定は、最大増強腫瘍直径(最大直径LDとしても知られる)について行われる。最大垂直直径が同じ画像上で測定される。二次元測定の十字線は交差するはずであり、これらの直径の積が計算される。

20

【0118】

最小直径:切片が1mm間隔で5mmであるT1強調画像。測定可能病変の最小LDは5mm × 5mmに設定される。より長い直径が、標的病変としての包含及び/又は指定に必要となる場合がある。ベースライン後、測定のために最低限必要なサイズよりも小さくなつたか又はもはや二次元測定に適さなくなつた標的病変は、5mm未満の各々の直径について5mmのデフォルト値で記録される。消失している病変は0mm × 0mmとして記録される。

30

【0119】

多中心性病変:(連続的ではなく)多中心性とみなされる病変は、2つ(又はそれより多く)の病変間に正常な脳組織が介在する病変である。離散した増強病巣である多中心性病変については、包含基準を満たす各々の増強病変を別々に測定するアプローチが取られる。2つ(又はそれより多く)の病変間に正常な脳組織が存在しない場合、これらは同じ病変とみなされる。

30

【0120】

測定不能病変:上に定義されている測定可能な疾患の基準を満たさない全ての病変は、全ての非増強病変及び他の本当に測定不可能な病変と同様に、測定不能病変であるとみなされる。測定不能病変には、規定の最小直径未満である(すなわち、5mm × 5mm未満である)増強病巣、非増強病変(例えば、T1強調コントラスト後画像、T2強調画像、又は流体減衰反転回復(FLAIR)画像上に見られるもの)、出血性病変又は主として囊胞性若しくは壊死性的病変、及び軟髄膜腫瘍が含まれる。出血性病変は、増強腫瘍と誤解され得る内因性T1強調超強度を有することが多く、この理由のため、プレコントラストT1強調画像を検討して、ベースライン又は間欠的亜急性出血を除外することができる。

40

【0121】

ベースラインで、病変は、次のように分類される:
標的病変:最大5つの測定可能病変を、対象の疾患を代表する、各々少なくとも10mm × 5mmの大きさの標的病変として選択することができる;
非標的病変:測定不可能な全ての病変(質量効果及びT2/FLAIR所見を含む)及び標的病変として選択されない任意の測定可能病変を含む他の全ての病変。ベースラインで、標的病変は、測定可能病変の定義に記載されている通りに測定されることになり、全ての標的病変のSPDが決定されることになる。他の全ての病変の存在が記録されることになる。全ての治療後評価時に、標的病変及び非標的病変としての病変のベースライン分類が維持され、病変が、一貫した様式で経時的に記録及び記載される(例えば、ソース文書及びeCRFに同じ順序で記録される)。全ての測定可能病変及び測定不能病変は、変化を解釈する際の困難を軽減するために、試験期間にわたって、ベースライン時と同じ技術を用

50

いて評価されなければならない(例えば、対象は、同じMRIスキャナで又は少なくとも同じ磁気強度でイメージングされるべきである)。各々の評価時に、標的病変が測定され、SPDが計算される。非標的病変は定性的に評価され、新たな病変が、存在するならば、別々に記録される。各々の評価時に、タイムポイント応答が、標的病変、非標的病変、及び新たな病変について決定される。腫瘍進行は、一部の病変しか評価されない場合であっても確定することができる。しかしながら、進行が観察されない場合、客観的な状態(安定、PR、又はCR)は、全ての病変が評価されたときに初めて決定することができる。

【0122】

CR及びPRの全体的なタイムポイント応答の確認評価は、次に予定されている評価時に行われるが、確認は、スキャンが28日よりも短い間隔を有する場合、行われなくてもよい。
10 確認要件を組み入れた最も良好な応答は、一連のタイムポイントから得られる。

【0123】

特定の実施態様において、癌の治療は、TORキナーゼ阻害剤による治療の前、その間、及び/又はその後の、循環血液及び/若しくは腫瘍細胞、並びに/又は皮膚生検若しくは腫瘍生検/吸引物におけるS6RP、4E-BP1、AKT、及び/又はDNA-PKのリン酸化の阻害によって評価することができる。例えば、S6RP、4E-BP1、AKT、及び/又はDNA-PKのリン酸化の阻害は、B細胞、T細胞、及び/又は単球で評価される。他の実施態様において、癌の治療は、
20 例えば、TORキナーゼ阻害剤治療の前、その間、及び/又はその後の、DNA損傷経路のバイオマーカーとしてのpDNA-PK S2056の量の評価によるなどの、皮膚試料及び/又は腫瘍生検/吸引物におけるDNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)活性の阻害によって評価することができる。一実施態様において、該皮膚試料には、紫外光が照射される。

【0124】

極端な場合、完全阻害は、本明細書において、予防又は化学予防と呼ばれる。これに関連して、「予防」という用語は、臨床的に明らかな癌の発症を完全に予防すること、又は前臨床的に明らかなステージの癌の発症を予防することのどちらかを含む。また、この定義によって包含されることが意図されるのは、悪性細胞への形質転換の予防、又は前悪性細胞から悪性細胞への進行の停止若しくは逆行である。これは、癌を発症するリスクのある者の予防的治療を含む。

【0125】

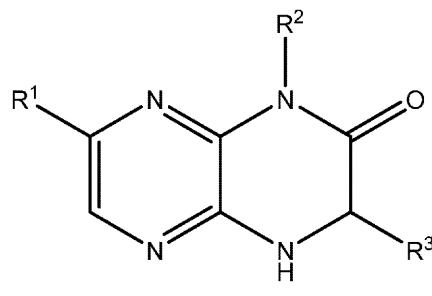
(5.2 TORキナーゼ阻害剤)

本明細書に提供される化合物は、一般的に、「TORキナーゼ阻害剤(複数可)」と称される。具体的な実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、ラパマイシンも、ラパマイシンアナログ(ラパログ)も含まない。

【0126】

一実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、以下の式(I)を有する化合物並びにその医薬として許容し得る塩、クラスレート、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、代謝物、アイソトポログ、及びプロドラッグを含む:

【化2】



(式中:

R¹は、置換若しくは非置換のC₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換のアリール、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、又は置換若しくは非

10

20

30

40

50

置換のヘテロシクリルアルキルであり；

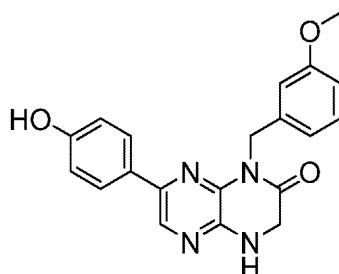
R^2 は、H、置換若しくは非置換の C_{1-8} アルキル、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、置換若しくは非置換のヘテロシクリルアルキル、置換若しくは非置換のアラルキル、又は置換若しくは非置換のシクロアルキルアルキルであり；

R^3 は、H、又は置換若しくは非置換の C_{1-8} アルキルであり，

式中、特定の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、以下に描かれる7-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(3-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンを含まない：

【化3】

10



。

【0127】

20

式(I)の化合物のいくつかの実施態様において、 R^1 は、置換若しくは非置換のアリール又は置換若しくは非置換のヘテロアリールである。例えば、 R^1 は、それぞれ任意に置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、インダゾリル、インドリル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換の C_{1-8} アルキル(例えば、メチル)、置換又は非置換のヘテロシクリル(例えば、置換又は非置換のトリアゾリル又はピラゾリル)、アミノカルボニル、ハロゲン(例えば、フッ素)、シアノ、ヒドロキシアルキル、及びヒドロキシからなる群から独立に選択される1つ以上の置換基により置換されているフェニルである。他の実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換の C_{1-8} アルキル(例えば、メチル)、置換又は非置換のヘテロシクリル(例えば、置換又は非置換のトリアゾリル)、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル(例えば、ヒドロキシプロピル)、-OR、及び-NR₂(式中、各Rは、独立に、H、又は置換若しくは非置換の C_{1-4} アルキルである)からなる群から独立に選択される1つ以上の置換基により置換されているピリジルである。いくつかの実施態様において、 R^1 は、置換又は非置換の C_{1-8} アルキル、及び-NR₂(式中、Rは、独立に、H、又は置換若しくは非置換の C_{1-4} アルキルである)からなる群から独立に選択される1つ以上の置換基により任意に置換されている1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル又はベンゾイミダゾリルである。

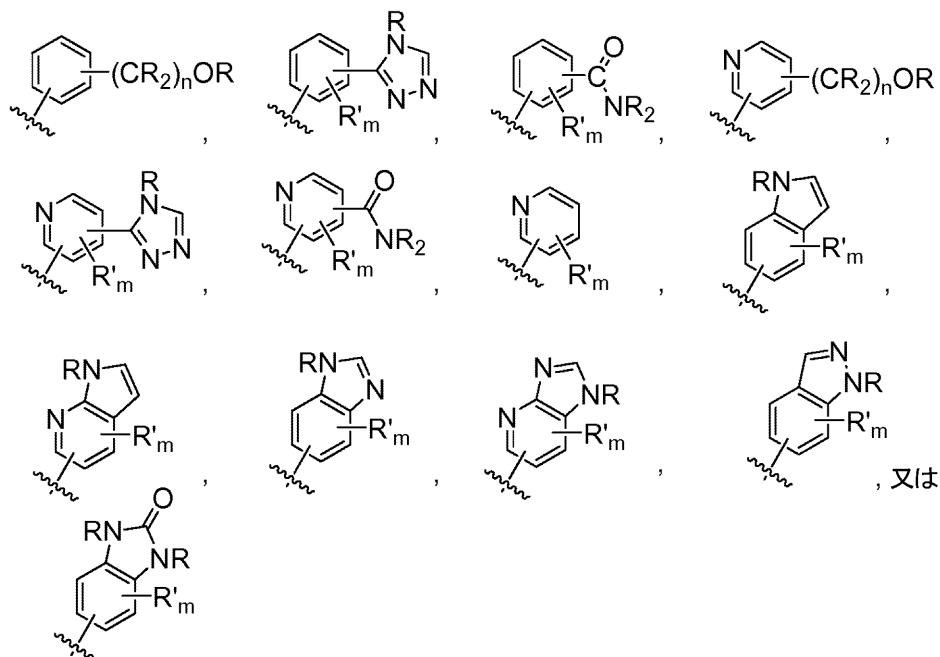
30

【0128】

40

いくつかの実施態様において、 R^1 は

【化4】



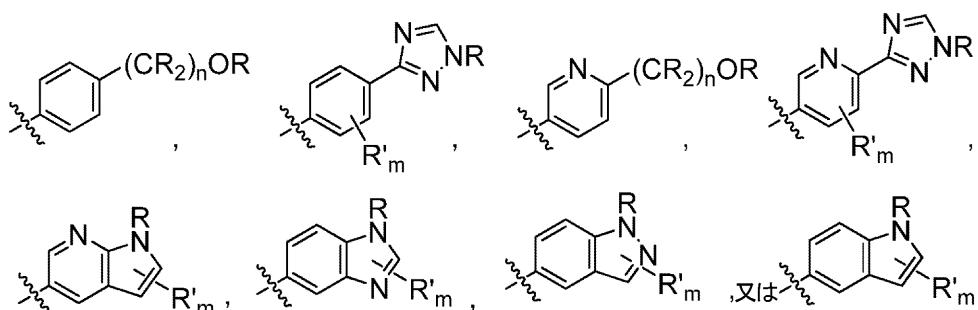
である

(式中、Rは、各出現で独立に、H、又は置換若しくは非置換のC_{1~4}アルキル(例えば、メチル)であり;R'は、各出現で独立に、置換若しくは非置換のC_{1~4}アルキル(例えば、メチル)、ハロゲン(例えば、フルオロ)、シアノ、-OR、又は-NR₂であり;mは、0~3であり;且つnは、0~3である)。置換基R'のいずれも、縮合環系中のいずれの環のいずれの好適な原子に結合していくてもよいことが、当業者により理解されるだろう。

【0129】

式(I)の化合物のいくつかの実施態様において、R¹は

【化5】



である

(式中、Rは、各出現で独立に、H、又は置換若しくは非置換のC_{1~4}アルキルであり;R'は、各出現で独立に、置換若しくは非置換のC_{1~4}アルキル、ハロゲン、シアノ、-OR、又は-NR₂であり;mは、0~3であり;且つ、nは0~3である)。

【0130】

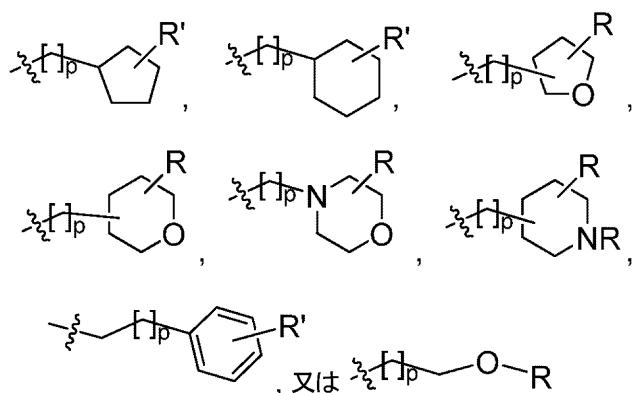
式(I)の化合物のいくつかの実施態様において、R²は、H、置換若しくは非置換のC_{1~8}アルキル、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、置換若しくは非置換のC_{1~4}アルキル-ヘテロシクリル、置換若しくは非置換のC_{1~4}アルキル-アリール、又は置換若しくは非置換のC_{1~4}アルキル-シクロアルキルである。例えば、R²は、H、それぞれ任意に置換されている、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、(C_{1~4}アルキル)-フェニル、(C_{1~4}アルキル)-シクロプロピル、(C_{1~4}アルキル)-シクロブチル、(C_{1~4}アルキル)-シクロペンチル、(C_{1~4}アルキル)-シクロヘキシリル、(C_{1~4}アルキル)-ピロリジル、(C_{1~4}アルキル)-ピペリジル、(C_{1~4}アルキル)-ピペラジニル、(C_{1~4}アルキル)-

モルホリニル、(C_{1~4}アルキル)-テトラヒドロフラニル、又は(C_{1~4}アルキル)-テトラヒドロピラニルである。

【0131】

他の実施態様において、R²は、H、C_{1~4}アルキル、(C_{1~4}アルキル)(OR)、

【化6】



10

20

30

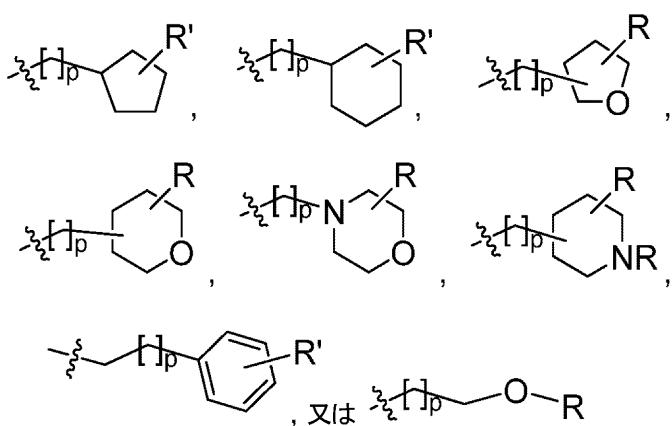
である

(式中、Rは、各出現で独立に、H、又は置換若しくは非置換のC_{1~4}アルキル(例えば、メチル)であり;R'は、各出現で独立に、H、-OR、シアノ、又は置換若しくは非置換のC_{1~4}アルキル(例えば、メチル)であり;且つ、pは、0~3である)。

【0132】

式(I)の化合物の他の実施態様において、R²は、H、C_{1~4}アルキル、(C_{1~4}アルキル)(OR)

【化7】



である

(式中、Rは、各出現で独立に、H、又は置換若しくは非置換のC_{1~2}アルキルであり;R'は、各出現で独立に、H、-OR、シアノ、又は置換若しくは非置換のC_{1~2}アルキルであり;且つ、pは、0~1である)。

【0133】

式(I)の化合物の他の実施態様において、R³はHである。

【0134】

本明細書に記載されるいくつかのそのような実施態様において、R¹は、置換若しくは非置換のアリール又は置換若しくは非置換のヘテロアリールである。例えば、R¹は、それぞれ任意に置換されている、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、1H-ピロ口[2,3-b]ピリジル、インダゾリル、インドリル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、ピリジル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オニル、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、又はピラゾリルである。いくつかの実施態様において、R¹は、置換又は非置換のC_{1~8}アルキル、置換又は非置換のヘテロシクリル、アミノカルボニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキ

40

50

シアルキル、及びヒドロキシからなる群から独立に選択される1つ以上の置換基により置換されているフェニルである。他の実施態様において、R¹は、C₁₋₈アルキル、置換又は非置換のヘテロシクリル、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル、-OR、及び-NR₂（式中、各Rは、独立に、H、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキルである）からなる群から独立に選択される1つ以上の置換基により置換されているピリジルである。さらに他の実施態様において、R¹は、置換又は非置換のC₁₋₈アルキル、及び-NR₂（式中、Rは、独立に、H、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキルである）からなる群から独立に選択される1つ以上の置換基により任意に置換されている1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル又はベンゾイミダゾリルである。

【0135】

—実施態様において、R¹は、C₁₋₈アルキル、置換又は非置換のヘテロシクリル、ハロゲン、アミノカルボニル、シアノ、ヒドロキシアルキル、-OR、及び-NR₂（式中、各Rは、独立に、H、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキルである）からなる群から独立に選択される1つ以上の置換基により置換されているピリジルであり、R²は、H、置換若しくは非置換のC₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル-ヘテロシクリル、置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル-アリール、又は置換若しくは非置換のC₁₋₄アルキル-シクロアルキルである。いくつかのそのような実施態様において、R¹は、C₁₋₈アルキル、置換若しくは非置換のヘテロシクリル、又はヒドロキシアルキルからなる群から独立に選択される1つ以上の置換基により置換されているピリジルであり、R²は、置換若しくは非置換のC₁₋₈アルキル、又は置換若しくは非置換のシクロアルキルである。

10

20

30

40

50

【0136】

特定の実施態様において、式(I)の化合物は、本明細書に説明されているR¹基及び本明細書に説明されているR²基を有する。

【0137】

式(I)の化合物のいくつかの実施態様において、10 μMの濃度の化合物が、mTOR、DNA-PK、PI3K、又はこれらの組み合わせを、少なくとも約50%阻害する。式(I)の化合物は、任意の好適なアッセイ系において、上記キナーゼの阻害剤であることが示され得る。

【0138】

式(I)の代表的なTORキナーゼ阻害剤は、表Aの化合物を含む。

【0139】

表A

7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(シス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-エチル-7-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；

7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 10
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-エチル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(1H-インドール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 20
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシリ)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 30
 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシリ)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシリ)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 40
 1-エチル-7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-イソプロピル-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 5-(8-イソプロピル-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド;
 7-(1H-インダゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(2-アミノピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 50

7-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(1H-インダゾール-4-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(1H-インダゾール-6-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(ピリミジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-(2-メトキシエチル)-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-エチル-7-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-エチル-7-(1H-インダゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(ピリジン-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-アミノピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-メチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(8-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-イル)ピリジン1-オキシド;
 4-メチル-5-(7-オキソ-8-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピコリンアミド;
 5-(8-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド;
 7-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 3-((7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾニトリル;
 1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 3-(7-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンズアミド;
 5-(8-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-4-メチルピコリンアミド;
 3-((7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-1(2H)-イル)メチル)ベンゾニトリル;
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R,3R)-3-メトキシシクロベンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

10

20

30

40

50

7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1S,3R)-3-メトキシシクロベンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1S,3S)-3-メトキシシクロベンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R,3S)-3-メトキシシクロベンチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(1H-インダゾール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 10
 1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-イソプロビル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 20
 1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 4-(7-オキソ-8-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)ベンズアミド;
 7-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 30
 7-(1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-((1S,3R)-3-メトキシシクロベンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-((1R,3R)-3-メトキシシクロベンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-((1R,3S)-3-メトキシシクロベンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 40
 1-((1S,3S)-3-メトキシシクロベンチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(1H-インドール-5-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(1H-インドール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;
 7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 50

7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

1-(2-メトキシエチル)-7-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

7-(7-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 10

7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

1-(2-メトキシエチル)-7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

1-ベンジル-7-(2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

7-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

7-(3-フルオロ-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 20

7-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(トランス-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

7-(5-フルオロ-2-メチル-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 30

7-(3-フルオロ-2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

1-(2-メトキシエチル)-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

1-(シクロペンチルメチル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

(S)-7-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 40

(R)-7-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

7-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン;

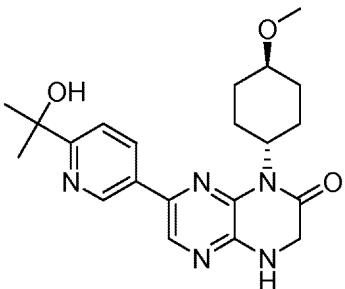
7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン; 50

7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(3-メトキシプロピル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(4-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-メトキシエチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(4-メチル-2-(メチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 (R)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 (S)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,3-ジメチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(2-アミノ-4-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(2-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 7-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；
 1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン；及び
 1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、
 並びにその医薬として許容し得る塩、クラスレート、溶媒和物、立体異性体、互変異性体、代謝物、アイソトポログ、及びプロドラッグ。

【0140】

一実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、化合物1、化合物2、化合物3、又は化合物4である。一実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、化合物1(分子式C₂₁H₂₇N₅O₃)を有する本明細書に説明されるTORキナーゼ阻害剤である。一実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、化合物2(分子式C₁₆H₁₆N₈O)を有する本明細書に説明されるTORキナーゼ阻害剤である。一実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、化合物3(分子式C₂₁H₂₄N₈O₂)を有する本明細書に説明されるTORキナーゼ阻害剤である。一実施態様において、化合物1は、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンであり、化学名7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン及び7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R*,4R*)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンも有し、以下の構造を有する：

【化8】



。

10

【0141】

別の実施態様において、化合物2は、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン又はその互変異性体、例えば、1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又は1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンである。別の実施態様において、化合物3は、7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンである。別の実施態様において、化合物4は、1-((トランス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンであり、或いは1-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンと呼ばれる。一実施態様において、化合物4は、化合物1の代謝物である。

20

【0142】

(5.3 TORキナーゼ阻害剤を製造する方法)

TORキナーゼ阻害剤は、標準的な周知の合成法によって得ることができる。例えば、March. Jの文献、「先端有機化学；反応機構、及び構造(J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure)」、第4版、1992を参照されたい。したがって、式(I)の化合物及び中間体を製造するのに有用な出発材料は市販されているか、又は公知の合成法及び試薬を用いて市販の材料から製造することができる。

30

【0143】

式(I)の化合物を製造するための特定の方法は、引用により完全に本明細書中に組み込まれる、2012年2月7日に発行された米国特許第8,110,578号、及び2013年10月29日に発行された米国特許第8,569,494号に開示されている。

30

【0144】

(5.4 使用方法)

遺伝子突然変異を特徴とする癌、例えば、乳癌を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、野生型に対する特定の遺伝子突然変異を特徴とする癌を有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。理論により拘束されないが、特定の遺伝子突然変異が、本明細書に記載される通り、TORキナーゼ阻害剤に対する感受性と相關すると考えられる。本明細書に記載されるいくつかの実施態様において、遺伝子突然変異は、表1の1つ以上の遺伝子、すなわちPIK3CA、RICTOR、TP53、IGF1R、又はPTEN中で起こる。一実施態様において、突然変異は、RICTOR、TP53、又はIGF1Rの1つ以上における突然変異である。いくつかのそのような実施態様において、さらなる突然変異はPIK3CAにおける突然変異である。一実施態様において、突然変異は、AKT1の遺伝子配列における突然変異である。一実施態様において、突然変異は、AKT2の遺伝子配列における遺伝子増幅突然変異である。一実施態様において、突然変異は、RICTORにおける突然変異である。別の実施態様において、突然変異は、TP53における突然変異である。さらに別の実施態様において、突然変異は、IGF1Rにおける突然変異である。いくつかのそのような実施態

40

50

様において、さらなる突然変異は、PTEN喪失をもたらす。いくつかのそのような実施態様において、乳癌はER+である。いくつかのそのような実施態様において、乳癌はPR+である。他の実施態様において、乳癌はER+/PR+である。本明細書に記載される方法に使用するための、本発明のTORキナーゼ阻害剤も本明細書に提供される。

【0145】

一実施態様において、遺伝子突然変異は、一塩基変化である。別の実施態様において、遺伝子突然変異は、複数の塩基の変化である。さらに別の実施態様において、遺伝子突然変異は、1つ以上のヌクレオチド挿入である。さらに別の実施態様において、遺伝子突然変異は、1つ以上のヌクレオチド欠失である。いくつかの実施態様において、遺伝子突然変異は、1コピーの喪失又はDNAのセグメントの焦点増幅若しくは大規模増幅を含むコピー数変化である。さらに別の実施態様において、遺伝子突然変異は、DNAの再構成であり、DNA鎖が切れて、野生型とは異なって再結合している。

10

【0146】

遺伝子突然変異を特徴とする癌、例えば、乳癌を治療又は予防する方法であって、野生型に対する特定の遺伝子突然変異の存在について患者の癌をスクリーニングすること、及び有効量のTORキナーゼ阻害剤を、特定の遺伝子突然変異を特徴とする癌を有する患者に投与することを含む方法が、さらに本明細書に提供される。

【0147】

遺伝子突然変異を特徴とする癌、例えば、乳癌を有する患者における、TORキナーゼ阻害剤による治療に対する応答を予測する方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料における、表1から選択される1つ以上の遺伝子の遺伝子配列を得ること;c)前記遺伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、突然変異の存在が、前記患者の癌のTORキナーゼ阻害剤治療に対する応答の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。いくつかのそのような実施態様において、該方法は、さらに、本明細書に記載される通り、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含む。

20

【0148】

遺伝子突然変異を特徴とする癌、例えば、乳癌を有する患者の、TORキナーゼ阻害剤によるTORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性を予測する方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料中の、表1から選択される1つ以上の遺伝子の遺伝子配列(複数可)を得ること;c)前記遺伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、突然変異の存在が、前記患者のための前記TORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。いくつかのそのような実施態様において、該方法は、さらに、本明細書に記載される通り、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含む。

30

【0149】

遺伝子突然変異を特徴とする乳癌を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、野生型に対する遺伝子突然変異を特徴とする乳癌を有する患者に投与することを含み、該遺伝子突然変異が、AKT1の遺伝子配列中の突然変異又はAKT2の遺伝子配列中の遺伝子増幅突然変異である方法がさらに本明細書に提供される。

40

【0150】

遺伝子突然変異を特徴とする乳癌を治療又は予防する方法であって、野生型に対する遺伝子突然変異の存在に関して、患者の乳癌をスクリーニングすること及び有効量のTORキナーゼ阻害剤を、遺伝子突然変異を特徴とする癌を有する患者に投与することを含み、該遺伝子突然変異が、AKT1の遺伝子配列中の突然変異又はAKT2の遺伝子配列中の遺伝子増幅突然変異である方法がさらに本明細書に提供される。

【0151】

遺伝子突然変異を特徴とする乳癌を有する患者における、TORキナーゼ阻害剤による治療に対する応答を予測する方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料における、AKT1及びAKT2から選択される遺伝子の遺伝子配列を得

50

ること;c)前記遺伝子配列を、生物学的野生型試料の遺伝子配列と比較すること;を含み、AKT1の遺伝子配列中の突然変異の存在又はAKT2の遺伝子配列中の遺伝子増幅突然変異の存在が、前記患者の癌のTORキナーゼ阻害剤治療に対する応答の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。

【0152】

遺伝子突然変異を特徴とする乳癌を有する患者の、TORキナーゼ阻害剤によるTORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性を予測する方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料における、AKT1及びAKT2から選択される遺伝子の遺伝子配列を得ること;c)前記遺伝子配列を、生物学的野生型試料の遺伝子配列と比較すること;を含み、AKT1の遺伝子配列中の突然変異の存在又はAKT2の遺伝子配列中の遺伝子増幅突然変異の存在が、前記患者のための前記TORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。

10

【0153】

本明細書に提供される特定の実施態様において、生物学的試験試料の遺伝子配列(複数可)は、例えば、サンガーシークエンシング、ジデオキシ鎖停止シークエンシング、大量並列次世代シークエンシング(NGS)、又はPCR系の方法を利用して得られる。いくつかの実施態様において、遺伝子配列の比較は、腫瘍試料及び基準試料の生配列データを処理し、シークエンシングプロセスからデータアーティファクトを除き、公知の多型を除き、腫瘍試料に存在する変異多様体を特定する分析パイプラインを利用して実施される。

20

【0154】

一実施態様において、遺伝子の突然変異又は喪失は、mRNA発現の低下(例えば、野生型に対して)をもたらす。別の実施態様において、遺伝子の突然変異又は喪失は、mRNA構造の変化(例えば、野生型に対して)をもたらす。別の実施態様において、遺伝子突然変異は、タンパク質産生の減少(例えば、野生型に対して)をもたらす。別の実施態様において、遺伝子突然変異は、タンパク質構造の変化(例えば、野生型に対して)をもたらす。企図される遺伝子突然変異の種類には、挿入又は欠失突然変異(フレームシフト突然変異及び完全遺伝子欠失を含む)と分類される、塩基の数が変化したDNA配列の突然変異及びミスセンス突然変異と分類される、ある塩基を別な塩基に変化させるDNAの突然変異があり、これは、塩基転移(あるプリンから別のプリンへ、又はあるピリミジンから別のピリミジンへ)及び塩基転換(プリンからピリミジンへ、又はピリミジンからプリンへ)の種類に细分され、さらにアミノ酸をコードするコドンが終始コドンに変わり、そのため短くなったタンパク質が生じるナンセンス突然変異がある。同様に、企図される突然変異には、遺伝子の1つの完全なコピーが失われ得る(ヘテロ接合性の喪失又はLOH)か、又は遺伝子全体が複製されて、増幅された数の遺伝子コピーを生じ得る(遺伝子増幅)コピー数変化があり;同様に、DNAの二本鎖が切れて、DNAの新たなセグメントと再結合される転座(translocations)は、変化した、短くなったり、又は過剰発現された転写物及びタンパク質をもたらし得る。

30

【0155】

特定の実施態様において、例えば、本明細書に言及される生物学的試験試料における遺伝子突然変異(複数可)は、表1に説明される遺伝子の1つ以上の配列(複数可)に、すなわち、PIK3CA、RICTOR、TP53、IGF1R、及びPTENの1つ以上の中にある。一実施態様において、遺伝子突然変異は、RICTOR、TP53、又はIFG1の1つ以上における突然変異である。別の実施態様において、遺伝子突然変異は、表1に説明される遺伝子の1つ以上に加えてRICTOR、TP53、又はIGF1Rの1つ以上における突然変異である。いくつかのそのような実施態様において、さらなる遺伝子突然変異は、PIK3CAにおける突然変異である。一実施態様において、突然変異は、AKT1の遺伝子配列中の突然変異である。一実施態様において、突然変異は、AKT2の遺伝子配列中の遺伝子増幅突然変異である。

40

【0156】

一実施態様において、遺伝子突然変異は体細胞突然変異である。

50

【0157】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、野生型に対する1つ以上の特定の遺伝子多様体を特徴とする癌を有する患者に投与することを含む方が本明細書に提供される。理論により限定されないが、特定の遺伝子多様体が、本明細書に記載される通り、TORキナーゼ阻害剤に対する感受性と相關していると考えられる。

【0158】

本明細書に記載されるいくつかの実施態様において、遺伝子多様体は、図2の1つ以上の遺伝子中に起こる。本明細書に記載されるいくつかの実施態様において、遺伝子多様体は、表2又は表3の1つ以上の遺伝子中に起こる。いくつかの実施態様において、遺伝子多様体は、安定(SD)、部分奏功(PR)、又は非進行の最良総合効果を示す患者の1つ以上の遺伝子中に起こる。

10

【0159】

一実施態様において、多様体は、1つ以上の公知の体細胞多様体、可能性のある体細胞多様体、再構成、意義不明の多様体、又はコピー数多様体、例えば、増幅若しくは欠失、又はこれらの組み合わせである。一実施態様において、多様体は、1つ以上の公知の体細胞多様体である。別の実施態様において、多様体は、1つ以上の可能性のある体細胞多様体である。一実施態様において、多様体は、1つ以上の再構成である。一実施態様において、多様体は、1つ以上の意義不明の多様体である。一実施態様において、多様体は、1つ以上の増幅である。別の実施態様において、多様体は、1つ以上の欠失である。

20

【0160】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを治療又は予防する方法であって、例えば、図2の1つ以上の遺伝子中の、野生型に対する1つ以上の特定の遺伝子多様体の存在に関して、患者の癌をスクリーニングすること及び有効量のTORキナーゼ阻害剤を、1つ以上の特定の遺伝子多様体を特徴とする癌を有する患者に投与することを含む方法が本明細書にさらに提供される。

30

【0161】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者における、TORキナーゼ阻害剤による治療に対する応答を予測する方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料における、図2に列記される遺伝子の遺伝子配列を得ること;c)前記遺伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、図2、表2、又は表3から選択される1つ以上の遺伝子中の1つ以上の多様体の存在が、前記患者の癌のTORキナーゼ阻害剤治療に対する応答の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。いくつかのそのような実施態様において、該方法は、さらに、本明細書に記載される通り、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含む。

40

【0162】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者における、TORキナーゼ阻害剤による治療に対する応答を予測する方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料における、表2又は表3から選択された1つ以上の遺伝子の遺伝子配列を得ること;c)前記遺伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、1つ以上の多様体の存在が、前記患者の癌のTORキナーゼ阻害剤治療に対する応答の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。いくつかのそのような実施態様において、該方法は、さらに、本明細書に記載される通り、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含む。

50

【0163】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者の、TORキナーゼ阻害剤によるTORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性を予測する方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料における、図2に列記された遺伝子の遺伝子配列(複数可)を得ること;c)前記遺

伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、図2、表2、又は表3から選択される1つ以上の遺伝子の1つ以上の多様体の存在が、前記患者のための前記TORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。いくつかのそのような実施態様において、該方法は、さらに、本明細書に記載される通り、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含む。

【0164】

1つ以上の遺伝子多様体を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者の、TORキナーゼ阻害剤によるTORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性を予測する方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料における、表2又は表3から選択された1つ以上の遺伝子の遺伝子配列(複数可)を得ること;c)前記遺伝子配列(複数可)を、生物学的野生型試料の遺伝子配列(複数可)と比較すること;を含み、1つ以上の多様体の存在が、前記患者のための前記TORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。いくつかのそのような実施態様において、該方法は、さらに、本明細書に記載される通り、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含む。

10

【0165】

本明細書に提供される特定の実施態様において、生物学的試験試料の遺伝子配列(複数可)は、例えば、サンガーシークエンシング、ジデオキシ鎖停止シークエンシング、大量並列次世代シークエンシング(NGS)、又はPCR系の方法を利用して得られる。いくつかの実施態様において、遺伝子配列の比較は、腫瘍試料及び基準試料の生配列データを処理し、シークエンシングプロセスからデータアーティファクトを除き、公知の多型を除き、腫瘍試料に存在する多様体を特定する分析パイプラインを利用して実施される。

20

【0166】

一実施態様において、遺伝子多様体は、mRNA発現の減少をもたらす(例えば、野生型に対して)。別の実施態様において、遺伝子多様体は、mRNA構造の変化をもたらす(例えば、野生型に対して)。別の実施態様において、遺伝子多様体は、タンパク質産生の減少をもたらす(例えば、野生型に対して)。別の実施態様において、遺伝子多様体は、タンパク質構造の変化をもたらす(例えば、野生型に対して)。企図される遺伝子多様体の種類には、挿入又は欠失突然変異(フレームシフト突然変異及び完全遺伝子欠失を含む)と分類される、塩基の数が変化したDNA配列の突然変異及びミスセンス突然変異と分類される、ある塩基を別な塩基に変化させるDNAの突然変異があり、これは、塩基転移(あるプリンから別のプリンへ、又はあるピリミジンから別のピリミジンへ)及び塩基転換(プリンからピリミジンへ、又はピリミジンからプリンへ)の種類に细分され、さらに、アミノ酸をコードするコドンが終始コドンに変わり、そのため短くなったタンパク質が生じるナンセンス突然変異がある。同様に、企図される多様体には、遺伝子の1つの完全なコピーが失われ得る(ヘテロ接合性の喪失又はLOH)か、又は遺伝子全体が複製されて、増幅された数の遺伝子コピーを生じ得る(遺伝子増幅)コピー数変化があり;同様に、DNAの二本鎖が切れて、DNAの新たなセグメントと再結合される転座は、変化した、短くなった、又は過剰発現された転写物及びタンパク質をもたらし得る。

30

【0167】

特定の実施態様において、例えば、本明細書に言及される生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、図2に説明される遺伝子の1つ以上の配列(複数可)中に存在する。特定の実施態様において、例えば、本明細書に言及される生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、表2又は表3に説明される遺伝子の1つ以上の配列(複数可)中に存在する。

40

【0168】

いくつかの実施態様において、例えば、本明細書に言及される生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、AKT1、AKT2、AKT3、ARID1A、NF1、PHLPP2、PIK3CA、PIK3R1、PTEN、RICTOR、RPTOR、STK11(LKB1)、TSC1、TSC2、PDK1、PRAS40、PRKDC、EIF4E、及びEIF4EBP1の1つ以上の中にある。

50

【 0 1 6 9 】

いくつかの実施態様において、例えば、本明細書に言及される生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、EGFR、IGF1R、IGF2R、KRAS、MYC、ERBB3、MET、PDGFRB、NOTCH1、MEK、BRAF、N-RAS、MAP3K8、BCL2、BCL2L11、BAD、MCL1、BIRC5、CCND1、ARAF、RAF1、CDC25A、MDM2、FOXO3、GSK3B、及びXIAPの1つ以上の中には存在しない。いくつかのそのような実施態様において、患者は、表2又は表3の1つ以上の遺伝子中に多様体を有する。

【 0 1 7 0 】

いくつかの実施態様において、例えば、本明細書に言及される生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、EGFR、ERBB2(HER2)、KIT、PDGFRA、PIK3CA、PTEN、DAXX、ATRX、MEN1、FGFR4、ARID1A、KDMA6A、TP53、FGFR3、NF2、TSC1、CDKN2A、又はMCL1の1つ以上の中に存在する。いくつかの実施態様において、例えば、NET患者由来の生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、EGFR、ERBB2(HER2)、KIT、PDGFRA、PIK3CA、及びPTENの1つ以上の中には存在する。いくつかの実施態様において、例えば、NET患者由来の生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、DAXX、ATRX、MEN1、PIK3CA、PTEN、TP53、TSC2、及びFGFR4の1つ以上の中には存在する。いくつかの実施態様において、例えば、乳癌患者由来の生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、PIK3CA、PTEN、ARID1A、及びMCL1の1つ以上の中には存在する。いくつかの実施態様において、例えば、転移性膀胱癌患者由来の生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、ARID1A、KDMA6A、TP53、FGFR3、NF2、及びTSC1の1つ以上の中には存在する。いくつかの実施態様において、例えば、膠芽腫患者由来の生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、PDGFRA、及びCDKN2Aの1つ以上の中には存在する。

10

20

30

【 0 1 7 1 】

いくつかの実施態様において、例えば、本明細書に言及される生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、ARID1A、CEBPA、FGFR2、IGF1R、RICTOR、STK11、GPR124、TNFAIP3、CARD11、FANCA、KIT、JAK2、及びBRAFの1つ以上の中には存在する。いくつかの実施態様において、例えば、HCC患者由来の生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、ARID1A及びCEBPAの1つ以上の中には存在する。いくつかの実施態様において、例えば、固形腫瘍患者由来の生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、ARID1A、FGFR2、IGF1R、RICTOR、及びSTK11の1つ以上の中には存在する。いくつかの実施態様において、例えば、HCC患者由来の生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、GPR124の中に存在する。いくつかの実施態様において、例えば、固形腫瘍患者由来の生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、GPR124の中に存在する。いくつかの実施態様において、例えば、NSCLC患者由来の生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、TNFAIP3、APC、ARID1A、CARD11、FANCA、及びKITの1つ以上の中には存在する。いくつかの実施態様において、DLBCL患者由来の生物学的試験試料における遺伝子多様体(複数可)は、JAK2の中に存在する。

40

【 0 1 7 2 】

一実施態様において、患者又は患者の癌は、前記患者又は前記患者の癌から生物学的試料を得ること、及び前記試料の遺伝子配列(複数可)をエクスピボで決定することにより、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)に関してスクリーニングされる。特定の実施態様において、該エクスピボ分析は、マイクロアレイ分析又は配列系の技法、例えば、サンガーシークエンシング、ジデオキシ鎖停止シークエンシング、大量並列次世代シークエンシング(NGS)、又はPCR系の方法を利用して実施される。従来のDNAシークエンシング法の例には、サンガーシークエンシング(鎖停止); パイロシークエンシング(合成によるシークエンシング方法); 質量分析法系突然変異分析(MALDI-TOF); アレル特異的RT PCR; 及びRT-PCR融解曲線分析がある。NGS法には、フロー系可逆的色素停止及び4色光学イメージング(flow-based, reversible dye termination and 4-color optical imaging); ビーズ系パイロシークエンシング及び電荷結合素子(CCD)光イメージングを利用するエマルジョンPCR(emulsion PCR with bead-based pyrosequencing and charge-coupled device (CCD) light imagi

50

ng);オリゴ-dTキャプチャーポリA-テール付きDNA断片、フローセル4色デオキシヌクレオチドホスファート(dNTP)光学イメージング(oligo-dT captured PolyA-tailed DNA fragments, flow cell 4-color deoxynucleotide phosphate (dNTP) optical imaging);連続的ジヌクレオチドライゲーション、フローセル系4色光学イメージング(sequential dinucleotide ligation, flow cell-based 4-color optical imaging);及び半導体系非光学検出、標準dNTPシークエンシング化学(semiconductor-based nonoptical detection, standard dNTP sequencing chemistry)がある(J. Ross及びM. Croninの文献、Am. J. Clin. Pathol., 136;527-539 (2011)参照)。

【0173】

さらなる実施態様において、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCは、PI3K/mTOR経路が活性化されているものである。特定の実施態様において、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCは、PI3K/mTOR経路が、PTEN喪失、PIK3CA突然変異、若しくはEGFR過剰発現、又はこれらの組み合わせにより活性化されているものである。

【0174】

他の実施態様において、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCは、mTOR、PI3K、又はAktキナーゼ及びその変異体若しくはアイソフォームを含む経路と関連する癌である。本明細書に提供される方法の範囲内にある他の癌には、以下のキナーゼ:PI3K、PI3K、PI3K、KDR、GSK3、GSK3、ATM、ATX、ATR、cFMS、及び/又はDNA-PKキナーゼ、及びその変異体若しくはアイソフォームの経路と関連するものがある。

【0175】

一実施態様において、患者において、固体腫瘍の応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)の完全奏功、部分奏功、又は安定を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。そのような一実施態様において、多様体は、ARID1A、CEBPA、FGFR2、IGF1R、RICTOR、又はSTK11の1つ以上の中にある。いくつかのそのような実施態様において、患者はHCC患者であり、多様体は、ARID1A、CEBPA、又は両方の中にある。いくつかのそのような実施態様において、患者は固体腫瘍患者であり、多様体は、ARID1A、FGFR2、IGF1R、RICTOR、及びSTK11の1つ以上の中にある。別のそのような実施態様において、多様体はGPR124中にある。いくつかのそのような実施態様において、患者は、固体腫瘍患者、例えば、HCC患者である。別の実施態様において、カプラン・マイヤー推定により決定される無増悪生存率を増加させる方法が本明細書に提供される。いくつかのそのような実施態様において、多様体は、APC、ARID1A、CARD11、FANCA、KIT、及びJAK2の1つ以上の中にある。いくつかのそのような実施態様において、患者はNSCLC患者であり、多様体は、APC、ARID1A、CARD11、FANCA、及びKITの1つ以上の中にある。別のそのような実施態様において、患者はDLBCL患者であり、多様体はJAK2中にある。

【0176】

IRF4遺伝子及び/又はタンパク質発現の減少を特徴とする血液系癌、例えば、DLBCL(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)、ML(マントル細胞リンパ腫)、FL(濾胞性リンパ腫)、及びAML(急性骨髓性白血病)を治療又は予防する方法であって、野生型に対して減少したIRF4遺伝子及び/又はタンパク質発現の存在に関して、患者の癌をスクリーニングすること及び有効量のTORキナーゼ阻害剤を、低いIRF4遺伝子及び/又はタンパク質発現を特徴とする癌を有する患者に投与することを含む方法が、さらに本明細書に提供される。

【0177】

IRF4遺伝子及び/又はタンパク質発現の減少を特徴とする血液系癌、例えば、DLBCL(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)、ML(マントル細胞リンパ腫)、FL(濾胞性リンパ腫)、及びAML(急性骨髓性白血病)を有する患者における、TORキナーゼ阻害剤による治療に対する応

10

20

30

40

50

答を予測する方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料におけるIRF-4遺伝子及び/又はタンパク質発現レベルを得ること;c)前記IRF4遺伝子及び/又はタンパク質発現レベルを、生物学的野生型試料のIRF4遺伝子及び/又はタンパク質発現レベルと比較すること;を含み、減少したIRF4遺伝子及び/又はタンパク質発現レベルが、前記患者の癌のTORキナーゼ阻害剤治療に対する応答の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。いくつかのそのような実施態様において、該方法は、さらに、本明細書に記載される通り、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含む。

【0178】

IRF4遺伝子及び/又はタンパク質発現の減少を特徴とする血液系癌、例えば、DLBCL(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)、ML(マントル細胞リンパ腫)、FL(濾胞性リンパ腫)、及びAML(急性骨髓性白血病)を有する患者のTORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性を予測する方法であって、a)前記生物学的試験試料におけるIRF-4遺伝子及び/又はタンパク質発現レベルを得ること;c)前記IRF-4遺伝子及び/又はタンパク質発現レベルを、生物学的野生型試料のIRF4遺伝子及び/又はタンパク質発現レベルと比較すること;を含み、減少したIRF4遺伝子及び/又はタンパク質レベルが、前記患者のための前記TORキナーゼ阻害剤治療の治療有効性の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。いくつかのそのような実施態様において、該方法は、さらに、本明細書に記載される通り、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含む。

【0179】

増加したレベルのTOR経路活性化、例えば、増加したレベルの1つ以上のp-mTOR S2448、p-p70S6K T389、pGSK3b S9及びS21、pAKT S473及びT308、pTSC2 T1462、並びにpS6 S240/S244及びS235/S236を特徴とする血液系癌、例えばDLBCLを治療又は予防する方法であって、野生型に対して増加したレベルのTOR経路活性化、例えば、野生型に対して増加したレベルの1つ以上のp-mTOR S2448、p-p70S6K T389、pGSK3b S9及びS21、pAKT S473及びT308、pTSC2 T1462、並びにpS6 S240/S244及びS235/S236の存在に関して、患者の癌をスクリーニングすること並びに有効量のTORキナーゼ阻害剤を、増加したレベルのTOR経路活性化、例えば、増加したレベルの1つ以上のp-mTOR S2448、p-p70S6K T389、pGSK3b S9及びS21、pAKT S473及びT308、pTSC2 T1462、並びにpS6 S240/S244及びS235/S236を特徴とする癌を有する患者に投与することを含む方法がさらに本明細書に提供される。

【0180】

増加したレベルのTOR経路活性化、例えば、増加したレベルの1つ以上のp-mTOR S2448、p-p70S6K T389、pGSK3b S9及びS21、pAKT S473及びT308、pTSC2 T1462、並びにpS6 S240/S244及びS235/S236を特徴とする血液系癌、例えばDLBCLを有する患者における、TORキナーゼ阻害剤による治療に対する応答を予測する方法であって、a)患者の癌から生物学的試験試料を得ること;b)前記生物学的試験試料における、TOR経路活性化レベル、例えば、p-mTOR S2448、p-p70S6K T389、pGSK3b S9及びS21、pAKT S473及びT308、pTSC2 T1462、並びにpS6 S240/S244及びS235/S236の1つ以上のレベルを得ること;c)前記TOR経路活性化レベル、例えば、p-mTOR S2448、p-p70S6K T389、pGSK3b S9及びS21、pAKT S473及びT308、pTSC2 T1462、並びにpS6 S240/S244及びS235/S236の1つ以上のレベルを、生物学的野生型試料のTOR経路活性化レベル、例えば、p-mTOR S2448、p-p70S6K T389、pGSK3b S9及びS21、pAKT S473及びT308、pTSC2 T1462、並びにpS6 S240/S244及びS235/S236の1つ以上のレベルと比較すること;を含み、増加したTOR経路活性化レベル、例えば、増加したレベルの1つ以上のp-mTOR S2448、p-p70S6K T389、pGSK3b S9及びS21、pAKT S473及びT308、pTSC2 T1462、並びにpS6 S240/S244及びS235/S236が、前記患者の癌のTORキナーゼ阻害剤治療に対する応答の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。いくつかのそのような実施態様において、該方法は、さらに、本明細書に記載される通り、有効量のTORキナーゼ阻害剤を投与することを含む。

【0181】

増加したレベルのTOR経路活性化、例えば、増加したレベルの1つ以上のp-mTOR S2448、

10

20

30

40

50

p-p70S6K T389、pGSK3b S9 及び S21、pAKT S473 及び T308、pTSC2 T1462、並びに pS6 S240/S244 及び S235/S236 を特徴とする癌を有する患者の TOR キナーゼ阻害剤治療の治療有効性を予測する方法であって、a) 前記生物学的試験試料における TOR 経路活性化レベル、例えば、p-mTOR S2448、p-p70S6K T389、pGSK3b S9 及び S21、pAKT S473 及び T308、pTSC2 T1462、並びに pS6 S240/S244 及び S235/S236 の 1 つ以上のレベルを得ること；c) 前記 TOR 経路活性化レベル、例えば、p-mTOR S2448、p-p70S6K T389、pGSK3b S9 及び S21、pAKT S473 及び T308、pTSC2 T1462、並びに pS6 S240/S244 及び S235/S236 の 1 つ以上のレベルを、生物学的野生型試料の TOR 経路活性化レベル、例えば、p-mTOR S2448、p-p70S6K T389、pGSK3b S9 及び S21、pAKT S473 及び T308、pTSC2 T1462、並びに pS6 S240/S244 及び S235/S236 の 1 つ以上のレベルと比較すること；を含み、増加した TOR 経路活性化レベル、例えば、p-mTOR S2448、p-p70S6K T389、pGSK3b S9 及び S21、pAKT S473 及び T308、pTSC2 T1462、並びに pS6 S240/S244 及び S235/S236 の 1 つ以上の增加したレベルが、前記患者のための前記 TOR キナーゼ阻害剤治療の治療有効性の増大した見込みを示す方法がさらに本明細書に提供される。いくつかのそのような実施態様において、該方法は、さらに、本明細書に記載される通り、有効量の TOR キナーゼ阻害剤を投与することを含む。
10

【0182】

一実施態様において、患者における、固体腫瘍の応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)の進行を予防又は遅延させる方法であって、有効量の TOR キナーゼ阻害剤を、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又は NSCLC を有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。一実施態様において、進行の予防又は遅延は、治療前と比較した、例えば、-30% ~ +20% の標的病変のサイズ全体の変化によって特徴付けられ、又は達成される。別の実施態様において、標的病変のサイズの変化は、治療前と比較した、サイズ全体の 30% を超える低下、例えば、標的病変サイズの 50% を超える低下である。いくつかのそのような実施態様において、患者は NSCLC 患者であり、多様体は TNFAIP3 中にある。別の実施態様において、予防は、治療前と比較した、非標的病変のサイズの低下又は非標的病変の進行の遅延により特徴付けられ、又は達成される。一実施態様において、予防は、治療前と比較した、標的病変の数の低下によって達成され、又は特徴付けられる。別の実施態様において、予防は、治療前と比較した、非標的病変の数又は質の低下により達成され、又は特徴付けられる。一実施態様において、予防は、治療前と比較した、標的病変の不在又は消失により達成され、又は特徴付けられる。別の実施態様において、予防は、治療前と比較した、非標的病変の不在又は消失により達成され、又は特徴付けられる。別の実施態様において、予防は、治療前と比較した、新たな病変の予防によって達成され、又は特徴付けられる。さらに別の実施態様において、予防は、治療前と比較した、疾患進行の臨床徵候又は症状、例えば、癌関連悪液質又は疼痛増大の予防によって達成され、又は特徴付けられる。
20

【0183】

特定の実施態様において、治療前と比較した、患者の標的病変のサイズを減少させる方法であって、有効量の TOR キナーゼ阻害剤を、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又は NSCLC を有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。
30

【0184】

特定の実施態様において、治療前と比較した、患者の非標的病変のサイズを減少させる方法であって、有効量の TOR キナーゼ阻害剤を、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又は NSCLC を有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。
40

【0185】

特定の実施態様において、治療前と比較した、患者の標的病変の数の減少を達成する方法であって、有効量の TOR キナーゼ阻害剤を、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又は NSCLC を有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。
50

【 0 1 8 6 】

特定の実施態様において、治療前と比較した、患者の非標的病変の数の減少を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【 0 1 8 7 】

特定の実施態様において、患者の全標的病変の不在を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。

10

【 0 1 8 8 】

特定の実施態様において、患者の全非標的病変の不在を達成する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【 0 1 8 9 】

特定の実施態様において、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを治療する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者に投与することを含み、該治療が、固体腫瘍の応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)により決定される完全奏功、部分奏功、又は安定をもたらす方法が本明細書に提供される。

20

【 0 1 9 0 】

特定の実施態様において、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを治療する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者に投与することを含み、該治療が、治療前と比べて、標的病変サイズの低下、非標的病変サイズの低下、並びに/又は新たな標的及び/若しくは非標的病変の不在をもたらす方法が本明細書に提供される。

30

【 0 1 9 1 】

特定の実施態様において、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを治療する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者に投与することを含み、該治療が、臨床的進行、例えば、癌関連悪液質又は疼痛増大の予防又は遅延をもたらす方法が本明細書に提供される。

【 0 1 9 2 】

別の実施態様において、患者の東部共同腫瘍学グループ(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)(ECOG)のパフォーマンスステータスを改善する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。

40

【 0 1 9 3 】

別の実施態様において、患者の陽電子放出断層撮影(PET)アウトカムにより評価される治療応答を誘導する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。特定の実施態様において、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを治療する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET

50

、又はNSCLCを有する患者に投与することを含み、該治療が、例えば、FDG-PETイメージングにより測定される腫瘍代謝活性の減少をもたらす方法が本明細書に提供される。

【0194】

一実施態様において、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者におけるS6RP、4E-BP1、及び/又はAKTのリン酸化を阻害する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、前記患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。いくつかのそのような実施態様において、リン酸化の阻害は、循環血液及び/又は腫瘍細胞、皮膚生検、及び/又は腫瘍生検、又は吸引液などの患者の生物学的試料において評価される。そのような実施態様において、リン酸化の阻害の量は、TORキナーゼ阻害剤の投与前後のホスホ-S6RP、4E-BP1、及び/又はAKTの量の比較により評価される。特定の実施態様において、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者における、S6RP、4E-BP1、又はAKTのリン酸化の阻害を測定する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を前記患者に投与すること、前記患者中のリン酸化されたS6RP、4E-BP1、及び/又はAKTの量を測定すること、並びに、リン酸化されたS6RP、4E-BP1、及び/又はAKTの前記量を、有効量のTORキナーゼ阻害剤の投与前の前記患者の量と比較することを含む方法が本明細書に提供される。いくつかの実施態様において、S6RP、4E-BP1、及び/又はAKTのリン酸化の阻害は、B細胞、T細胞、及び/又は単球中で評価される。

10

【0195】

特定の実施態様において、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者の生物学的試料中のS6RP、4E-BP1、及び/又はAKTのリン酸化を阻害する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を前記患者に投与すること、並びに前記TORキナーゼ阻害剤の投与の前後に得られた患者の生物学的試料中のリン酸化されたS6RP、4E-BP1、及び/又はAKTの量を比較することを含み、前記TORキナーゼ阻害剤の投与前に得られた前記生物学的試料中のリン酸化されたS6RP、4E-BP1、及び/又はAKTの量に対して、前記TORキナーゼ阻害剤の投与後に得られた前記生物学的試料中のより少ないリン酸化されたS6RP、4E-BP1、及び/又はAKTが、阻害を示す方法が本明細書に提供される。いくつかの実施態様において、S6RP、4E-BP1、及び/又はAKTのリン酸化の阻害は、B細胞、T細胞、及び/又は単球で評価される。S6RP(Ser235/236及び/又はSer240/244)、4E-BP1(Thr37/46)、又はAKT(Ser473)のリン酸化の阻害は、フローサイトメトリー、ELISA、免疫組織化学(IHC)、リン酸化特異的抗体を使用する免疫蛍光法(IF)を含む種々の方法により測定できる。

20

【0196】

一実施態様において、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者におけるDNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)活性を阻害する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を前記患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。いくつかの実施態様において、DNA-PK阻害は、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者の皮膚で、一例において、前記患者の紫外線照射された皮膚試料で評価される。別の実施態様において、DNA-PK阻害は、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者の腫瘍生検材料又は吸引液で評価される。一実施態様において、阻害は、TORキナーゼ阻害剤の投与の前後で、リン酸化されたDNA-PK S2056(pDNA-PK S2056としても知られる)の量を測定することにより評価される。特定の実施態様において、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者の皮膚試料中のDNA-PK S2056のリン酸化の阻害を測定する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を前記患者に投与すること、該皮膚試料に存在するリン酸化されたDNA-PK S2056の量を測定すること、及びリン酸化されたDNA-PK S2056の前記量を、有効量のTORキナーゼ阻害剤の投与の前の前記患者からの皮膚試料中の量と比較することを含む方法が本明細書に提供される。一実施態様において、該皮膚試料は、紫

30

40

50

外光に照射されている。

【0197】

特定の実施態様において、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する患者の皮膚試料中のDNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)活性を阻害する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を前記患者に投与すること及び前記TORキナーゼ阻害剤の投与の前後に得られた患者の生物学的試料中のリン酸化されたDNA-PKの量を比較することを含み、前記TORキナーゼ阻害剤の投与の前に得られた前記生物学的試料中のリン酸化されたDNA-PKの量に対して、前記TORキナーゼ阻害剤の投与後に得られた前記生物学的試料中のより少ないリン酸化されたDNA-PKが、阻害を示す方法が本明細書に提供される。DNA-PK活性の阻害は、DNA-PK自体及びXRCC4などDNA-PKの基質のリン酸化をモニタリングして測定できる。DNA-PK活性の阻害は、上述のものなどの組織及び/又は細胞中の二本鎖DNA損傷の蓄積をモニタリングすることによっても測定できる。
10

【0198】

いくつかの実施態様において、遺伝子突然変異又は多様体(複数可)を特徴とする癌、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを治療する方法であって、有効量のTORキナーゼを、前記癌を有する患者に投与することを含み、該治療が、とりわけ、疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発性腫瘍の減少、腫瘍関連症状の緩和、腫瘍により分泌される因子(カルチノイド症候群の一因となるものなど、腫瘍により分泌されるホルモンを含む)の阻害、原発性若しくは二次性腫瘍の出現の遅延、原発性若しくは二次性腫瘍の発生の緩徐化、原発性若しくは二次性腫瘍の発生の減少、疾患の二次的影響の重症度の抑制又は低下、腫瘍成長の停止、並びに腫瘍の退縮、無増悪期間(TTP)の増加、無増悪生存期間(PFS)の増加、及び/又は全生存期間(OS)の増加の1つ以上をもたらす方法が本明細書に提供される。
20

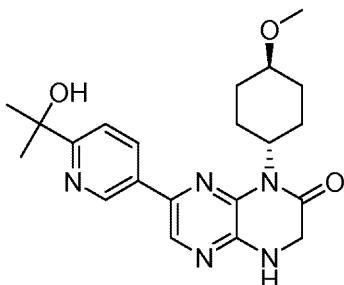
【0199】

いくつかの実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、本明細書に記載される化合物である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、式(I)の化合物である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、表Aの化合物である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、化合物1(分子式 $C_{21}H_{27}N_5O_3$ を有する本明細書に説明されるTORキナーゼ阻害剤)である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、化合物2(分子式 $C_{16}H_{16}N_8O$ を有する本明細書に説明されるTORキナーゼ阻害剤)である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、化合物3(分子式 $C_{21}H_{24}N_8O_2$ を有する本明細書に説明されるTORキナーゼ阻害剤)である。一実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、化合物4(分子式 $C_{20}H_{25}N_5O_3$ を有する本明細書に説明されるTORキナーゼ阻害剤)である。
30

【0200】

一実施態様において、化合物1は、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((トランス)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンであり、化学名7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン及び7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((1R*,4R*)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンも有し、以下の構造を有する:
40

【化9】



。

10

【0201】

別の実施態様において、化合物2は、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン又はその互変異性体、例えば、1-エチル-7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、又は1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンである。別の実施態様において、化合物3は、7-(2-メチル-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンである。別の実施態様において、化合物4は、1-((トランス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンであり、或いは1-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンと称される。一実施態様において、化合物4は、化合物1の代謝物である。

20

【0202】

以前に癌を治療された患者並びに以前に治療されていない患者を治療する方法がさらに本明細書に提供される。癌を治療しようとして手術を受けた患者並びに手術を受けていない患者を治療する方法がさらに本明細書に提供される。癌を有する患者は、雑多な臨床症状及び様々な臨床成績を有するので、患者に与えられる治療は、彼/彼女の予後に応じて様々になり得る。技量のある臨床医は、過度の実験をせずに、癌を有する個別の患者を治療するのに効果的に使用できる、具体的な第二の薬剤(例えば、それぞれ全体として本明細書に組み込まれている米国仮特許出願第61/980,124号及び第61/980,125号)、手術の種類、及び非薬物系の標準療法の種類を容易に決定できるだろう。いくつかの実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、5-アザシチジン又はエルロチニブとの組み合わせで患者に投与される。いくつかのそのような実施態様において、該患者はNSCLC患者であり、NSCLCは、ARID2、CDKN2A/B、FAM123B、KDM5C、KEAP1、KRAS、LRP1B、ROS1、SMARCD1、STK11、又はTP53の1つ以上における公知の体細胞多様体という特徴を有する。いくつかの実施態様において、該患者はNSCLC患者であり、NSCLCは、CDK6、EGFR、MCL1、又はRICTORの1つ以上における増幅多様体(amplification variants)という特徴を有する。いくつかの実施態様において、該患者はNSCLC患者であり、NSCLCは、ALOX12B、ATR、BCL6、BRAF、CDH1、CDK6、EPHA5、ERBB4、FANCM、FAT3、FGF4、FGF6、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FLT1、FLT4、GATA2、GPR124、GSK3B、IK3R2、IL7R、IRF4、IRS2、JAK1、KDR、KEAP1、LRP1B、MLL、MLL2、MYCN、NOTCH4、NSD1、NTRK1、NUP93、PDGFRA、PIK3CG、RAD51C、RARA、RET、SOCS1、TBX3、TET2、TIPARP、TRRAP、又はTSC1の1つ以上における1つ以上の意義不明の多様体という特徴を有する。

30

【0203】

いくつかのそのような実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、5-アザシチジンと組み合わせて患者に投与され、該患者はNSCLC患者であり、NSCLCは、KEAP1、KRAS、ROS1、又はSTK11の1つ以上における公知の体細胞多様体という特徴を有する。いくつかの実施態様において、該患者はNSCLC患者であり、NSCLCは、ALOX12B、CDH1、ERBB4、FAT3、FGF4

40

50

、FGF6、IL7R、IRF4、JAK1、LRP1B、MLL、MLL2、NSD1、NTRK1、PDGFRA、SOCS1、TBX3、TE T2、又はTSC1の1つ以上における1つ以上の意義不明の多様体という特徴を有する。

【0204】

いくつかのそのような実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は、エルロチニブと組み合わせて患者に投与され、該患者はNSCLC患者であり、NSCLCは、ARID2、CDKN2A/B、FAM 123B、KDM5C、LRP1B、SMARCD1、STK11、又はTP53の1つ以上における公知の体細胞多様体という特徴を有する。いくつかのそのような実施態様において、該患者はNSCLC患者であり、NSCLCは、CDK6、EGFR、MCL1、又はRICTORの1つ以上における増幅多様体という特徴を有する。いくつかの他のそのような実施態様において、該患者はNSCLC患者であり、NSCLCは、ATR、BCL6、BRAF、CDK6、EPHA5、ERBB4、FANCM、FAT3、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FLT1、FLT4、GATA2、GPR124、GSK3B、IK3R2、IRS2、KDR、KEAP1、LRP1B、MLL2、MYCN、NOTCH4、NUP93、PIK3CG、RAD51C、RARA、RET、TIPARP、又はTRRAPの1つ以上における1つ以上の意義不明の多様体という特徴を有する。いくつかのそのような実施態様において、該患者はNSCLC患者であり、NSCLCは、EGFR突然変異という特徴を有する。

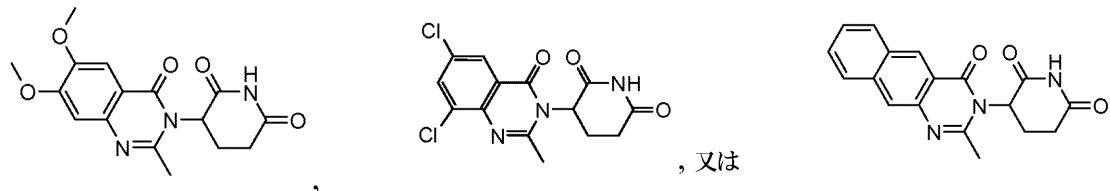
10

【0205】

他の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、IMiD(登録商標)免疫調節性化合物と組み合わせて患者に投与される。IMiD(登録商標)免疫調節性薬物には、レナリドミド(REVLIMID(登録商標))ポマリドミド(Actimid(商標);POMALYST(登録商標))、(S)-3-(4-(4-(モルホリノメチル)ベンジルオキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-フェニル-アセトアミド、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フェニルアミノイソインドール-1,3-ジオン、2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-メチルアセトアミド、1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-p-トリル-尿素、又はN-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジン-4-イル-アセトアミドがあるが、これらに限定されない。いくつかの実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、

20

【化10】



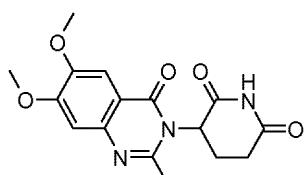
30

から選択される化合物と組み合わせて投与される。

【0206】

一実施態様において、該化合物は：

【化11】



40

又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体である。いくつかのそのような実施態様において、該患者はDLBCL患者である。

【0207】

TORキナーゼ阻害剤は、放射線療法又は手術と組み合わせることができる。特定の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、放射線療法を受けている患者、以前に放射線療法を受けた患者、又は放射線療法を受けるだろう患者に投与される。特定の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤は、腫瘍除去手術を受けた患者に投与される。

50

【 0 2 0 8 】

手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、生物学的療法、及び免疫療法を含むがこれらに限定されない従来の療法と関連する副作用又は望ましくない作用を、減少、治療、及び/又は予防する方法がさらに本明細書に提供される。TORキナーゼ阻害剤及び他の有効成分は、従来の療法と関連する有害作用の発生の前、その間、又はその後に患者に投与できる。

【 0 2 0 9 】

非小細胞肺癌(NSCLC)、多形膠芽細胞腫(GBM)、肝細胞癌(HCC)、非臍臓原発の胃腸神経内分泌腫瘍(NET)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、多発性骨髓腫(MM)、又はホルモン受容体陽性乳癌(HRPBC)を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、野生型に対する特定の遺伝子突然変異を特徴とする、非小細胞肺癌(NSCLC)、多形膠芽細胞腫(GBM)、肝細胞癌(HCC)、非臍臓原発の胃腸神経内分泌腫瘍(NET)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、多発性骨髓腫(MM)、又はホルモン受容体陽性乳癌(HRPBC)を有する患者に投与することを含む方法がさらに本明細書に提供される。本明細書に記載されるいくつかの実施態様において、該遺伝子突然変異は、表1の1つ以上の遺伝子に、すなわち、PIK3CA、RICTOR、TP53、IGF1R又はPTEN中に起こる。一実施態様において、該突然変異は、RICTOR、TP53、又はIGF1Rの1つ以上の中の突然変異である。いくつかのそのような実施態様において、さらなる突然変異は、PIK3CA中の突然変異である。一実施態様において、該突然変異は、AKT1の遺伝子配列中の突然変異である。一実施態様において、該突然変異は、AKT2の遺伝子配列中の遺伝子増幅突然変異である。一実施態様において、該突然変異は、RICTOR中の突然変異である。別の実施態様において、該突然変異は、TP53中の突然変異である。さらに別の実施態様において、該突然変異は、IGF1R中の突然変異である。いくつかのそのような実施態様において、さらなる突然変異はPTEN喪失をもたらす。いくつかのそのような実施態様において、乳癌はER+である。いくつかのそのような実施態様において、乳癌はPR+である。他の実施態様において、乳癌はER+/PR+である。特定の実施態様において、非小細胞肺癌(NSCLC)を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、野生型に対する特定の遺伝子突然変異を特徴とする非小細胞肺癌(NSCLC)を有する患者に投与することを含み、該突然変異がRictor中の突然変異である方法が本明細書に提供される。さらなる特定の実施態様において、非小細胞肺癌(NSCLC)を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、野生型に対する特定の遺伝子突然変異を特徴とする非小細胞肺癌(NSCLC)を有する患者に投与することを含み、該突然変異が、RICTORの増幅をもたらすRICTOR中の突然変異である方法が本明細書に提供される。

10

20

30

40

【 0 2 1 0 】

非小細胞肺癌(NSCLC)、多形膠芽細胞腫(GBM)、肝細胞癌(HCC)、非臍臓原発の胃腸神経内分泌腫瘍(NET)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、多発性骨髓腫(MM)、又はホルモン受容体陽性乳癌(HRPBC)を治療又は予防する方法であって、有効量のTORキナーゼ阻害剤を、野生型に対する1つ以上の多様体を特徴とする、非小細胞肺癌(NSCLC)、多形膠芽細胞腫(GBM)、肝細胞癌(HCC)、非臍臓原発の胃腸神経内分泌腫瘍(NET)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、多発性骨髓腫(MM)、又はホルモン受容体陽性乳癌(HRPBC)を有する患者に投与することを含む方法がさらに本明細書に提供される。いくつかの実施態様において、該多様体は、図2、表2、又は表3の1つ以上の遺伝子中に起こる。一実施態様において、該多様体は、1つ以上の公知の体細胞多様体、可能性のある体細胞多様体、再構成、意義不明の多様体、又はコピー数多様体、例えば、増幅若しくは欠失、又はこれらの組み合わせである。一実施態様において、該多様体は、1つ以上の公知の体細胞多様体である。別の実施態様において、該多様体は、1つ以上の可能性のある体細胞多様体である。一実施態様において、該多様体は、1つ以上の再構成である。一実施態様において、該多様体は、1つ以上の意義不明の多様体である。一実施態様において、該多様体は、1つ以上の増幅である。別の実施態様において、該多様体は、1つ以上の欠失である。

【 0 2 1 1 】

50

一実施態様において、該多様体は、AKT1、ATM、BRAF、CDKN2A、CTNNB1、ERBB2、ERBB4、ESR1、EZH2、FANCM、FBXW7、FGFR1、FGFR2、KRAS、MAP2K1、MLH1、MSH6、MTOR、PIK3CA、PTEN、TP53、TRRAP、及びTSC2から選択された遺伝子の1つ以上の公知の体細胞多様体である。別の実施態様において、該多様体は、AKT1、ATM、BRAF、CDKN2A、CTNNB1、ERBB2、ERBB4、ESR1、EZH2、FBXW7、FGFR1、FGFR2、KRAS、MAP2K1、MSH6、MTOR、PIK3CA、TP53、TRRAP、TSC2、又はVHLから選択される遺伝子の1つ以上の公知の体細胞多様体である。

【0212】

一実施態様において、該多様体は、APC、ARID1A、ASXL1、ATRX、BACH1、BRCA1、BRCA2、CDH1、DNMT3A、FAM123B、FLT3、IKZF1、NOTCH2、NOTCH3、PTEN、PTPRD、RB1、SMARCA4、STK11、TNFAIP3、TP53、又はTSC1から選択される遺伝子の1つ以上の可能性のある体細胞多様体である。別の実施態様において、該多様体は、APC、ARID1A、ASXL1、ATRX、BRCA1、BRCA2、CDH1、DNMT3A、FAM123B、FLT3、IKZF1、NOTCH2、NOTCH3、PTEN、PTPRD、RB1、SMARCA4、STK11、TNFAIP3、TP53、又はTSC1から選択される遺伝子の1つ以上の可能性のある体細胞多様体である。

10

【0213】

一実施態様において、該多様体は、BRCA1、BRCA2、又はFANCAから選択される遺伝子中の1つ以上の再構成である。

【0214】

一実施態様において、該多様体は、BCL2L1、CCND1、CCNE1、EGFR、FGFR1、IGF1R、KDR、KIT、MCL1、MYC、MYST3、NKX2-1、PDGFRA、PIK3CA、RICTOR、SOX2、SRC、又はZNF217から選択される遺伝子の1つ以上の増幅である。別の実施態様において、該多様体は、BCL2L1、CCND1、CCNE1、EGFR、FGFR1、IGF1R、KDR、KIT、MCL1、MYC、MYST3、NKX2-1、PDGFRA、PIK3CA、RICTOR、又はSOX2から選択される遺伝子の1つ以上の増幅である。

20

【0215】

一実施態様において、該多様体は、CDKN2A、又はCDKN2Bから選択される遺伝子中の1つ以上の欠失である。別の実施態様において、該多様体は、CDKN2A、CDKN2B、又はTSC2から選択される遺伝子中の1つ以上の欠失である。

【0216】

一実施態様において、該多様体は、ABL1、ABL2、AKT1、AKT3、ALK、APC、APCDD1、AR、ARAF、ARID1A、ASXL1、ATM、ATR、ATRX、AURKA、AURKB、AXL、BCL2、BCL6、BLM、BRAF、BRC1、BRCA2、BRIP1、C11orf30、CARD11、CBL、CCND1、CCND3、CDC73、CDH2、CDH20、CDH5、CDK12、CDK4、CDK6、CDK8、CDKN2A、CDKN2C、CEBPA、CHEK1、CHEK2、CIC、CREBBP、CRKL、CTNNA1、CTNNB1、CUL4A、CUL4B、DAXX、DDR2、DNMT3A、DOT1L、EGFR、EPHA3、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHB1、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB3、ERBB4、ERCC2、ERG、ESR1、FAM123B、FANCA、FANCM、FAT3、FBXW7、FGF12、FGF7、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FLT1、FLT3、FLT4、FOXP4、GATA2、GNAQ、GNAS、GPR124、GRIN2A、GUCY1A2、HOXA3、HSP90AA1、IDH1、IGF1R、IGF2R、IKBKE、IKZF1、IL7R、INHBA、IRS2、JAK1、JAK2、JAK3、JUN、KDM5A、KDM5C、KDM6A、KDR、KEAP1、KIT、KLHL6、LRP1B、LRP6、MAP2K1、MAP2K2、MAP2K4、MAP3K1、MAP3K13、MCL1、MDM4、MEF2B、MEN1、MET、MITF、MLH1、MLL、MLL2、MSH2、MSH6、MTOR、MUTYH、MYCL1、MYCN、MYST3、NF1、NF2、NFE2L2、NKX2-1、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、NSD1、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PAK3、PAK7、PARP1、PARP2、PARP3、PARP4、PAX5、PDGFR、PDGFRB、PHLPP2、PIK3CA、PIK3CG、PIK3R1、PIK3R2、PKHD1、PLCG1、PNRC1、PRDM1、PRKDC、PTCH1、PTEN、PTPRD、RAD50、RAD51C、RAF1、RARA、RB1、RET、RICTOR、RPA1、RPTOR、RUNX1T1、SETD2、SF3B1、SH2B3、SMARCA4、SMO、SOX10、SPEN、SPOP、SRC、STAT3、STK11、SUFU、SYK、TBX22、TET2、TGFBR2、TIPARP、TNFAIP3、TNKS2、TOP1、TP53、TRRAP、TSC1、TSC2、TSHR、UGT1A7、USP9X、VHL、ZNF217、又はZNF703から選択される遺伝子中の1つ以上の意義不明の多様体である。別の実施態様において、該多様体は、ABL1、ABL2、AKT1、AKT3、ALK、APC、APCDD1、AR、ARAF、ARID1A、ASXL1、ATM、ATR、ATRX、AURKA、AURKB、AXL、BAP1、BCL2、BCL6、BLM、BRAF、BRCA1、BRCA2、BRIP1、C11orf30、CARD11、CBL、CCND1、CCND3、CDC73、CDH2、CDH20、CDH5、CDK12、CDK6、CDK8、CDKN2A、CDKN2C、

40

50

CEBPA、CEBPA、CEBPA、CEBPA、CHEK1、CHEK2、CIC、CREBBP、CRKL、CTNNA1、CTNNB1、CUL4A、CUL4B、DAXX、DDR2、DNMT3A、DOT1L、EGFR、EPHA3、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHB1、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB3、ERBB4、ERCC2、ERG、ESR1、FAM123B、FANCA、FANCM、FAT3、FBXW7、FGF12、FGF7、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FLT1、FLT3、FLT4、FOXP4、GNAQ、GNAS、GPR124、GRIN2A、GUCY1A2、HOXA3、HSP90AA1、IDH1、IGF1R、IGF2R、IKBKE、IKZF1、IL7R、INHBA、INSR、IRS2、JAK1、JAK2、JAK3、JUN、KDM5A、KDM5C、KDM6A、KDR、KEAP1、KIT、KLHL6、LRP1B、LRP6、MAP2K1、MAP2K2、MAP2K4、MAP3K1、MAP3K13、MCL1、MDM4、MEF2B、MET、MITF、MLH1、MLL、MLL2、MSH2、MSH6、MTOR、MUTYH、MYCL1、MYCL1、MYCN、MYST3、NF1、NF2、NFE2L2、NKX2-1、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、NSD1、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PAK3、PAK7、PARP2、PARP3、PARP4、PAX5、PDGFRA、PDGFRB、PHLPP2、PIK3CA、PIK3CG、PIK3R1、PIK3R2、PKHD1、PLCG1、PNRC1、PRDM1、PRKDC、PTCH1、PTEN、PTPRD、RAD50、RAD51C、RAF1、RARA、RB1、RICTOR、RPA1、RPTOR、RUNX1T1、SETD2、SH2B3、SMARCA4、SMO、SOX10、SPEN、SPOP、SRC、STAT3、STK11、SUFU、SYK、TBX22、TET2、TGFB2R2、TIPARP、TNFAIP3、TNKS、TNKS2、TOP1、TP53、TRRAP、TSC1、TSC2、TSHR、UGT1A7、USP9X、VHL、ZNF217、又はZNF703から選択される遺伝子中の1つ以上の意義不明の多様体である。

10

【0217】

(5.5 医薬組成物及び投与経路)

有効量のTORキナーゼ阻害剤を含む組成物、並びに有効量のTORキナーゼ阻害剤及び医薬として許容し得る担体又はビヒクルを含む組成物が本明細書に提供される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載される医薬組成物は、経口投与、非経口投与、粘膜投与、経皮投与、又は局所投与に好適である。

20

【0218】

TORキナーゼ阻害剤は、経口又は非経口的に、カプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、丸剤、坐剤、注射剤、懸濁剤、及びシロップ剤などの従来の製剤形態で、患者に投与することができる。好適な製剤は、従来の有機又は無機添加物、例えば、賦形剤(例えば、スクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム、又は炭酸カルシウム)、結合剤(例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース、又はデンプン)、崩壊剤(例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、又はクエン酸カルシウム)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、又はラウリル硫酸ナトリウム)、香味剤(例えば、クエン酸、メントール、グリシン、又はオレンジパウダー)、防腐剤(例えば、安息香酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メチルパラベン、又はプロピルパラベン)、安定化剤(例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム、又は酢酸)、懸濁化剤(例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリクロン(pyrrolidone)、又はステアリン酸アルミニウム)、分散剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、希釈剤(例えば、水)、及びベースワックス(例えば、カカオバター、白色ワセリン、又はポリエチレングリコール)を用いて、一般に利用される方法によって製造することができる。医薬組成物中のTORキナーゼ阻害剤の有効量は、所望の効果を発揮するであろうレベル;例えば、経口投与と非経口投与の両方についての単位投薬量で患者の体重1kg当たり約0.005mgから患者の体重1kg当たり約10mgであり得る。

30

【0219】

患者に投与されるべきTORキナーゼ阻害剤の投与量はかなり広範に変動し、医療関係者の判断に辛抱強く(patient)あり得る。一般に、TORキナーゼ阻害剤は、1日に1~4回、患者の体重1kg当たり約0.005mgから患者の体重1kg当たり約10mgの投与量で患者に投与することができるが、上記の用量は、患者の年齢、体重、及び身体疾患、並びに投与のタイプに応じて適切に変化させることができる。一実施態様において、投与量は、患者の体重1kg当たり約0.01mgから患者の体重1kg当たり約5mg、患者の体重1kg当たり約0.05mgから患者

40

50

の体重1kg当たり約1mg、患者の体重1kg当たり約0.1mgから患者の体重1kg当たり約0.75mg、又は患者の体重1kg当たり約0.25mgから患者の体重1kg当たり約0.5mgである。一実施態様において、1日当たり1投与量が投与される。別の実施態様において、1日あたり2投与量が投与される。いずれの所与の場合においても、投与されるTORキナーゼ阻害剤の量は、活性成分の溶解度、使用される製剤、及び投与経路などの因子によって決まる。

【0220】

別の実施態様において、疾患又は障害の治療又は予防の方法であって、約0.375mg/日～約750mg/日、約0.75mg/日～約375mg/日、約3.75mg/日～約75mg/日、約7.5mg/日～約55mg/日、又は約18mg/日～約37mg/日のTORキナーゼ阻害剤の、それを必要とする患者への投与を含む方法が本明細書に提供される。特定の実施態様において、本明細書に開示される方法は、15mg/日、30mg/日、45mg/日、又は60mg/日のTORキナーゼ阻害剤の、それを必要とする患者への投与を含む。別の実施態様において、本明細書に開示される方法は、0.5mg/日、1mg/日、2mg/日、4mg/日、8mg/日、16mg/日、20mg/日、25mg/日、30mg/日、又は40mg/日のTORキナーゼ阻害剤の、それを必要とする患者への投与を含む。

10

【0221】

別の実施態様において、疾患又は障害の治療又は予防の方法であって、約0.1mg/日～約1200mg/日、約1mg/日～約100mg/日、約10mg/日～約1200mg/日、約10mg/日～約100mg/日、約100mg/日～約1200mg/日、約400mg/日～約1200mg/日、約600mg/日～約1200mg/日、約400mg/日～約800mg/日、又は約600mg/日～約800mg/日のTORキナーゼ阻害剤の、それを必要とする患者への投与を含む。特定の実施態様において、本明細書に開示される方法は、0.1mg/日、0.5mg/日、1mg/日、10mg/日、15mg/日、20mg/日、30mg/日、40mg/日、45mg/日、50mg/日、60mg/日、75mg/日、100mg/日、125mg/日、150mg/日、200mg/日、250mg/日、300mg/日、400mg/日、600mg/日、又は800mg/日のTORキナーゼ阻害剤の、それを必要とする患者への投与を含む。

20

【0222】

別の実施態様において、約0.1mg～約2000mg、約1mg～200mg、約35mg～約1400mg、約125mg～約1000mg、約250mg～約1000mg、又は約500mg～約1000mgのTORキナーゼ阻害剤を含む単位用量製剤が本明細書に提供される。

【0223】

特定の実施態様において、約0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、45mg、50mg、60mg、75mg、100mg、125mg、150mg、200mg、250mg、300mg、400mg、600mg、又は800mgのTORキナーゼ阻害剤を含む単位用量製剤が本明細書に提供される。

30

【0224】

別の実施態様において、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、2.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg、又は1400mgのTORキナーゼ阻害剤を含む単位用量製剤が本明細書に提供される。特定の実施態様において、約5mg、約15mg、約20mg、約30mg、約45mg、及び約50mgのTORキナーゼ阻害剤を含む単位用量製剤が本明細書に提供される。

【0225】

40

TORキナーゼ阻害剤は、1日に1回、2回、3回、4回、又はそれ以上の回数投与できる。

【0226】

TORキナーゼ阻害剤は、簡便さの理由で経口投与できる。一実施態様において、経口投与される場合、TORキナーゼ阻害剤は、食事及び水と共に投与される。別の実施態様において、該TORキナーゼ阻害剤は水又はジュース(例えば、リンゴジュース又はオレンジジュース)に分散され、懸濁剤として経口投与される。別の実施態様において、経口投与される場合、TORキナーゼ阻害剤は絶食状態で投与される。

【0227】

TORキナーゼ阻害剤は、皮内に、筋肉内に、腹腔内に、経皮的に、静脈内に、皮下に、鼻腔内に、硬膜外に、舌下に、大脳内に、腔内に、経皮的に、直腸内に、粘膜に、吸入に

50

より、又は耳、鼻、眼、若しくは皮膚に局所的に投与することもできる。投与様式は、医療関係者の裁量に任され、一部、身体疾患の部位によって決まり得る。

【0228】

一実施態様において、追加の担体、賦形剤、又はビヒクルを含まないTORキナーゼ阻害剤を含むカプセルが本明細書に提供される。

【0229】

別の実施態様において、有効量のTORキナーゼ阻害剤及び医薬として許容し得る担体又はビヒクルを含み、医薬として許容し得る担体又はビヒクルが、賦形剤、希釈剤、又はそれらの混合物を含み得る組成物が本明細書に提供される。一実施態様において、該組成物は医薬組成物である。

10

【0230】

該組成物は、錠剤、チュアブル錠、カプセル剤、液剤、非経口液剤、トローチ剤、坐剤、及び懸濁剤などの形態とすることができます。組成物は、投薬単位中に、1日量又は1用量の好都合な分画を含むように製剤化することができ、該投薬単位は、単一の錠剤若しくはカプセル剤、又は好都合な体積の液体であることができる。一実施態様において、液剤は、塩酸塩などの水溶性塩から製造される。一般に、該組成物は全て、医薬品化学の公知の方法に従って製造される。カプセル剤は、TORキナーゼ阻害剤を好適な担体又は希釈剤と混合すること、及び適量の混合物をカプセルに充填することにより製造することができる。通常の担体及び希釈剤としては、不活性粉末状物質、例えば、多くの異なる種類のデンプン、粉末状セルロース、特に、結晶性及び微結晶性セルロース、糖類、例えば、フルクトース、マンニトール、及びスクロース、穀粉、並びに同様の食用粉末が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0231】

錠剤は、直接圧縮によるか、湿式造粒によるか、又は乾式造粒によって製造することができる。それらの製剤は、通常、希釈剤、結合剤、滑沢剤、及び崩壊剤、並びに該化合物を包含する。典型的な希釈剤としては、例えば、様々な種類のデンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸カルシウム又は硫酸カルシウム、塩化ナトリウムなどの無機塩、及び粉砂糖が挙げられる。粉末状セルロース誘導体も有用である。一実施態様において、該医薬組成物は、ラクトースを含まない。典型的な錠剤結合剤は、デンプン、ゼラチン、及びラクトース、フルクトース、グルコースなどの糖類などの物質である。天然及び合成ゴムも好都合であり、これには、アラビアゴム、アルギネット、メチルセルロース、ポリビニルピロリジンなどが含まれる。ポリエチレングリコール、エチルセルロース、及びワックスも結合剤としての役割を果たすことができる。

30

【0232】

滑沢剤は、錠剤及びパンチが型に付着するのを防止するために、錠剤製剤に必要となり得る。滑沢剤は、タルクのような滑りやすい固体物、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、並びに硬化植物油から選択することができる。錠剤崩壊剤は、湿潤したときに膨潤して錠剤を崩壊させ、化合物を放出する物質である。これらには、デンプン、クレイ、セルロース、アルギン、及びガムが含まれる。より具体的には、例えば、トウモロコシ及びジャガイモデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、木材セルロース、粉末状天然スポンジ、陽イオン交換樹脂、アルギン酸、グーガム、シトラスパルプ、及びカルボキシメチルセルロースを、ラウリル硫酸ナトリウムと同様に使用することができる。錠剤を、香料及びシーラントとしての糖で、又は錠剤の溶解特性を修飾するための膜形成保護剤でコーティングすることができる。該組成物は、例えば、マンニトールなどの物質を製剤中で使用することにより、チュアブル錠として製剤化することもできる。

40

【0233】

TORキナーゼ阻害剤を坐剤として投与することが望ましい場合、典型的な基剤を使用することができる。カカオバターは、従来的な坐剤基剤であり、ワックスの追加によって、その融点をわずかに上昇させるように修飾することができる。特に様々な分子量のポリエ

50

チレングリコールを含む水混和性の坐剤基剤が広く使用されている。

【0234】

TORキナーゼ阻害剤の効果は、適切な製剤化によって遅延又は持続させることができる。例えば、TORキナーゼ阻害剤の徐溶性ペレットを製造し、錠剤若しくはカプセル剤中に、又は徐放性埋め込み型デバイスとして組み込むことができる。この技術は、いくつかの異なる溶解速度のペレットを作製すること、及びカプセルに該ペレットの混合物を充填することを含む。錠剤又はカプセル剤は、予測可能な期間溶解に耐える膜でコーティングすることができる。TORキナーゼ阻害剤を、血清中に徐々に分散させる油性又は乳化ビヒクルに溶解又は懸濁させることにより、非経口製剤でさえも長時間作用性にすることができる。

10

【0235】

(5.6 キット)

特定の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤を含むキットが本明細書に提供される。特定の実施態様において、密封された容器中にTORキナーゼ阻害剤を含む単位剤形を含むキットであって、該単位剤形が約1mg～約100mgのTORキナーゼ阻害剤を含むキットが本明細書に提供される。特定の実施態様において、密封された容器中にTORキナーゼ阻害剤を含む単位剤形を含むキットであって、該単位剤形が、約5mg、約20mg、又は約50mgのTORキナーゼ阻害剤を含むキットが本明細書に提供される。

【0236】

他の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤及び前記TORキナーゼ阻害剤の投与に対する患者応答をモニタリングする手段を含むキットが本明細書に提供される。特定の実施態様において、該患者は、癌、例えば、遺伝子突然変異、例えば、表1の1つ以上の遺伝子中の突然変異を特徴とする乳癌を有する。特定の実施態様において、該患者は、癌、例えば、1つ以上の遺伝子多様体、例えば、図2の1つ以上の遺伝子中の多様体を特徴とする、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する。特定の実施態様において、該患者は、癌、例えば、1つ以上の遺伝子多様体、例えば、表2又は表3の1つ以上の遺伝子中の多様体を特徴とする、例えば、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する。特定の実施態様において、該患者は、癌、例えば、1つ以上の遺伝子多様体、例えば、本明細書に記載される1つ以上の遺伝子中の多様体を特徴とする、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する。特定の実施態様において、測定される該患者の応答は、疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発性及び/若しくは二次性腫瘍(複数可)の減少、腫瘍関連症状の緩和、生活の質の改善、腫瘍により分泌される因子(カルチノイド症候群の一因となるものなど、腫瘍により分泌されるホルモンを含む)の阻害、原発性及び/若しくは二次性腫瘍(複数可)の出現の遅延、原発性及び/若しくは二次性腫瘍(複数可)の発達の抑制、原発性及び/若しくは二次性腫瘍(複数可)の発生の低下、疾患の二次的影響の重症度の抑制又は低下、腫瘍成長の停止、並びに/又は腫瘍の退縮である。

20

【0237】

他の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤及び前記TORキナーゼ阻害剤の投与に対する患者の応答をモニタリングする手段を含み、前記応答が、固体腫瘍の応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)又は東部共同腫瘍学グループ(ECOG)のパフォーマンスステータスであるキットが本明細書に提供される。

30

【0238】

他の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤並びに患者におけるS6RP、4E-BP1、及び/又はAKTのリン酸化の阻害の量を測定する手段を含むキットが本明細書に提供される。特定の実施態様において、該キットは、患者の循環血液又は腫瘍細胞及び/又は皮膚生検若しくは腫瘍生検/吸引液中のS6RP、4E-BP1、及び/又はAKTのリン酸化の阻害を測定する手段を含む。特定の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤並びに該TORキナーゼ阻害剤の投与の前、その間、及び/又はその後のホスホ-S6RP、4E-BP1、及び/又はAKTの量の比較により評価されたリン酸化の阻害の量を測定する手段を含むキットが本明細書に提供される。特定の実施態様において、該患者は、癌、例えば遺伝子突然変異、例えば、表1の1つ以上の

40

50

遺伝子中の突然変異を特徴とする乳癌を有する。特定の実施態様において、該患者は、癌、例えば、1つ以上の遺伝子多様体、例えば、図2の1つ以上の遺伝子中の多様体を特徴とする、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する。特定の実施態様において、該患者は、癌、例えば、1つ以上の遺伝子多様体、例えば、表2又は表3の1つ以上の遺伝子中の多様体を特徴とする、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する。特定の実施態様において、該患者は、癌、例えば、1つ以上の遺伝子多様体、例えば、本明細書に記載される1つ以上の遺伝子中の多様体を特徴とする、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する。

【0239】

他の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤及び患者におけるDNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)活性の阻害の量を測定する手段を含むキットが本明細書に提供される。特定の実施態様において、該キットは、患者の皮膚試料及び/又は腫瘍生検/吸引液中のDNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)活性の阻害の量を測定する手段を含む。一実施態様において、該キットは、患者の皮膚試料及び/又は腫瘍生検/吸引液中のpDNA-PK S2056の量を測定する手段を含む。一実施態様において、皮膚試料は紫外光に照射されている。特定の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤並びにTORキナーゼ阻害剤の投与の前、その間、及び/又はその後にDNA依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)活性の阻害の量を測定する手段を含むキットが本明細書に提供される。特定の実施態様において、TORキナーゼ阻害剤並びにTORキナーゼ阻害剤の投与の前、その間、及び/又はその後にリン酸化されたDNA-PK S2056の量を測定する手段を含むキットが本明細書に提供される。特定の実施態様において、該患者は、癌、例えば、遺伝子突然変異、例えば、表1の1つ以上の遺伝子中の突然変異を特徴とする乳癌を有する。特定の実施態様において、該患者は、癌、例えば、1つ以上の遺伝子多様体、例えば、図2の1つ以上の遺伝子における多様体を特徴とする、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する。特定の実施態様において、該患者は、癌、例えば、1つ以上の遺伝子多様体、例えば、表2又は表3中の1つ以上の遺伝子中の多様体を特徴とする乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する。特定の実施態様において、該患者は、癌、例えば、1つ以上の遺伝子多様体、例えば、本明細書に記載される1つ以上の遺伝子中の多様体を特徴とする、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを有する。

【0240】

S6RP、4E-BP1、及び/又はAktのリン酸化の阻害は、血液、皮膚、腫瘍、及び/又は血液中の循環腫瘍細胞(CTC)において、フローサイトメトリー、ELISA、リン酸化特異的抗体を利用する免疫組織化学(IHC)を含む種々の方法により測定できる。DNA-PK活性の阻害は、血液、皮膚、及び/又は血液中の循環腫瘍細胞(CTC)において、DNA-PK自体及びXRCC4などDNA-PKの基質のリン酸化をモニタリングすることにより測定できる。DNA-PK活性の阻害は、上述のものなどの組織及び/又は細胞中の二本鎖DNA損傷の蓄積をモニタリングすることによっても測定できる。

【0241】

特定の実施態様において、本明細書に提供されるキットは、癌、例えば、遺伝子突然変異、例えば表1の1つ以上の遺伝子中の突然変異を特徴とする乳癌を治療又は予防するのに有効な量のTORキナーゼ阻害剤を含む。特定の実施態様において、本明細書に提供される該キットは、癌、例えば、1つ以上の遺伝子多様体、例えば、図2の1つ以上の遺伝子中の多様体を特徴とする、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを治療又は予防するのに有効な量のTORキナーゼ阻害剤を含む。特定の実施態様において、本明細書に提供される該キットは、癌、例えば、1つ以上の遺伝子多様体、例えば、表2又は表3の1つ以上の遺伝子中の多様体を特徴とする、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを治療又は予防するのに有効な量のTORキナーゼ阻害剤を含む。特定の実施態様において、本明細書に提供される該キットは、癌、例えば、1つ以上の遺伝子多様体、例えば、本明細書に記載される1つ以上の遺伝子中の多様体を特徴とする、乳癌、DLBCL、GBM、HCC、MM、NET、又はNSCLCを治療又は予防するのに有効な量のTORキナーゼ阻害剤を含む。特定の実施態

10

20

30

40

50

様において、本明細書に提供される該キットは、分子式C₁₆H₁₆N₈Oを有するTORキナーゼ阻害剤を含む。特定の実施態様において、本明細書に提供される該キットは化合物1を含む。

【0242】

特定の実施態様において、本明細書に提供される該キットは、TORキナーゼ阻害剤を投与すること及び/又はTORキナーゼ阻害剤の投与に対する患者応答をモニタリングすることなど、使用するための説明書をさらに含む。

【実施例】

【0243】

(6. 実施例)

10

(6.1 生化学アッセイ)

(mTOR HTR-FRETアッセイ)

以下は、試験化合物のTORキナーゼ阻害活性を決定するために使用することができるアッセイの一例である。TORキナーゼ阻害剤を、DMSOに溶解させ、10mMストックとして調製し、実験に合わせて適宜希釈した。試薬は、次のように調製した：

【0244】

「単純TORバッファー」(高グリセロールTOR画分を希釈するために使用):10mM Tris pH 7.4、100mM NaCl、0.1% Tween-20、1mM DTT。Invitrogen mTOR(カタログ番号PV4753)をこのバッファーに希釈して、0.200 μg/mLのアッセイ濃度にした。

【0245】

20

ATP/基質溶液：0.075mM ATP、12.5mM MnCl₂、50mM Hepes、pH 7.4、50mM -GOP、250nM Microcystin LR、0.25mM EDTA、5mM DTT、及び3.5 μg/mL GST-p70S6。

【0246】

検出試薬溶液：50mM HEPES、pH 7.4、0.01% Triton X-100、0.01% BSA、0.1mM EDTA、1 2.7 μg/mL Cy5- GST Amersham(カタログ番号PA92002V)、9ng/mL -ホスホp70S6(Thr389)(Cell Signaling Mouse Monoclonal 番号9206L)、627ng/mL -マウスLance Eu(Perkin Elmer カタログ番号AD0077)。

【0247】

30

20 μLの単純TORバッファーに、DMSO中の0.5 μLの試験化合物を添加する。反応を開始させるために、5 μLのATP/基質溶液を、20 μLの単純TORバッファー溶液(対照)及び上で調製された化合物溶液に添加した。アッセイを、60分後に、5 μLの60mM EDTA溶液を添加することにより停止させ；その後、10 μLの検出試薬溶液を添加し、混合物を少なくとも2時間静置した後、LANCE Eu TR-FRETを検出するように設定された(320nmでの励起及び495/520nmでの発光)、Perkin-Elmer Envisionマイクロプレートリーダーで読み取った。

【0248】

40

TORキナーゼ阻害剤をmTor HTR-FRETアッセイで試験すると、その中に活性を有することが分かり、ある化合物は、このアッセイで10 μM未満のIC₅₀を有し、ある化合物は、0.005 nM～250nMのIC₅₀を有し、あるものは、250nM～500nMのIC₅₀を有し、あるものは、500nM～1 μMのIC₅₀を有し、また、あるものは、1 μM～10 μMのIC₅₀を有していた。

【0249】

40

(DNA-PKアッセイ)

DNA-PKアッセイは、Promega DNA-PKアッセイキット(カタログ番号V7870)に供給されている手順を用いて実施する。DNA-PK酵素は、Promega(Promega カタログ番号V5811)から購入することができる。

【0250】

本明細書に記載の選択されたTORキナーゼ阻害剤は、このアッセイで10 μM未満のIC₅₀を有するか、又は該IC₅₀を有することが予想され、本明細書に記載の、あるTORキナーゼ阻害剤は、1 μM未満のIC₅₀を有し、また、あるものは、0.10 μM未満のIC₅₀を有する。

【0251】

50

(6.2 臨床試験A)

(進行性 固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、又は多発性骨髓腫を有する対象に経口投与された化合物1の安全性、忍容性、薬物動態、及び予備的有効性を評価するための第1/2相、多施設、非盲検、用量設定試験)

【0252】

化合物1を、 固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、又は多発性骨髓腫を有する対象に経口投与する。該試験は、用量漸増(パートA)及び用量拡大(パートB)の2部からなる第1/2相の治験として設計されている。

【0253】

化合物1を経口投与して、安全性及び忍容性を決定し、非忍容用量 (non-tolerated dose) (NTD) 及び最大耐用量 (MTD) を定義する。

10

【0254】

評価は、化合物1による治療後の末梢血試料及び腫瘍生検中の、mTORC1活性に関してS6R P(Ser235/236及び/又はSer240/244)及び/又は4EB-P1(Thr37/46)の、mTORC2活性に関してAkt(Ser473)及び/又は他の関連バイオマーカーのリン酸化の阻害の程度並びに化合物1の有効性を含む。

【0255】

該試験集団は、標準療法で進行した(若しくは忍容できなかった)又は標準抗癌療法が存在しない対象を含む、進行性のNHL、MM、神経内分泌腫瘍(後者は、12歳以上の対象も受け入れる)又は進行性切除不能 固形腫瘍を有する18歳以上の男女からなる。

20

【0256】

このプロトコルの用量漸増部と用量拡大部の両方で、組入れ基準は以下の通りである:(1)試験関連の評価/手順が実施される前に、インフォームドコンセント書類を理解し、自発的に署名する;(2)標準抗癌療法で進行した(若しくは忍容できなかった)又は標準抗癌療法が存在しない対象を含む、組織学的又は細胞学的に確認された、進行性NHL、MM、又は進行性切除不能 固形腫瘍を有する18歳以上の男女;(3)東部共同腫瘍学グループ(ECOG)のパフォーマンスステータスPSが、 固形腫瘍を有する対象では0又は1、及び血液系悪性腫瘍を有する対象では0~2;(4)対象は、以下の臨床検査値を有さなければならない:好中球絶対数(ANC) $1.5 \times 10^9/L$ 、ヘモグロビン(Hgb) 9g/dl、血小板(plt) $100 \times 10^9/L$ 、カリウム正常範囲内又は栄養補助食品により補正可能、AST/SGOT及びALT/SGPT $2.5 \times$ 基準値上限(ULN)又は肝腫瘍が存在する場合 $5.0 \times$ ULN、血清ビリルビン $1.5 \times$ ULN又は肝腫瘍が存在する場合 $2 \times$ ULN、血清クレアチニン $1.5 \times$ ULN又は24時間クリアランス 50mL/分、妊娠可能な女性において、試験治療開始前48時間以内の血清又は尿妊娠検査陰性;並びに(5)治験来院スケジュール及び他のプロトコル要件を順守できる。

30

【0257】

このプロトコルの用量拡大部(パートB)では、組入れ基準は以下の通りである:(1)MM以外の全腫瘍に関して、腫瘍ブロックか切片/標本化された検体のいずれかのホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)保存用腫瘍組織の、遺伝子突然変異及び/又はIHCバイオマーカーアッセイ用の取得。例外的な場合にのみ、他の腫瘍種類に関して、免除権利放棄(exemption waiver)が、治験依頼者により与えられ得る;(2)NSCLC及びNET(任意)及びGBM以外の全腫瘍に関して、アクセス可能な腫瘍に関して、遺伝子突然変異及び/又はIHCバイオマーカーアッセイ用の満足できるスクリーニング生検;(3)全て測定可能疾患を有する、以下の種類の組織学的に確認された腫瘍。種類に特異的な基準は、該当する場合、上記基準に付け加えられるか、又は取って代わるものである:(a)WHOグレードIV乏突起星細胞腫以外の多形膠芽細胞腫(GBM)又は神経膠肉腫(放射線及び/又は化学療法を含む以前の治療を受けており、放射線は1日目より12週を超えて前に完了している;15日目±7日に計画される救済手術腫瘍切除術、200mg以上の腫瘍組織が生じることが予測される;評価の領域及び計画される切除が以前に埋め込まれた領域の外でない限り、以前又は計画されたグリアデル(登録商標)ウェハーインプラントがない;評価の領域及び計画される切除が以前に治療された領域の外でない限り、以前の組織内小線源療法又は定位手術的照射がない;1日目の前14日以内に、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、又はプリミドンなどの

40

50

酵素誘導性抗てんかん薬(EIAED)がない;繰り返される磁気共鳴画像法(MRI)スキャンを受けることができる;適切なFFPE保存用腫瘍材料(PDバイオマークー用)の利用可能性);(b)肝細胞癌(HCC)(門脈高血圧が存在する場合、血小板数 $60 \times 10^9/L$; チャイルド・ピュースコアが10未満(すなわちクラスB肝臓機能又はそれより良好);最後の -インターフェロン及び/又はリビビリン(ribivirin)投与から少なくとも4週間;進行性又は再発性疾患の記録と共に、以前の経皮エタノール注入、ラジオ波焼灼術、肝動脈閉塞術、又は冷凍療法から少なくとも4週間);(c)非膵臓原発の胃腸神経内分泌腫瘍(NET)(局所切除不能又は転移性分化型、低(グレード1)又は中間(グレード2)、非膵臓NET又は原発不明のNET;膵臓性褐色細胞腫、傍神経節腫、アデノカルチノイド、及び杯細胞カルチノイド腫瘍、及び低分化の、高グレード(例えば、小細胞又は大細胞)腫瘍は除外される;12歳以上の対象;症候性の内分泌産生腫瘍と非機能性腫瘍はどちらも許可される;ソマトスタチンアナログによる同時療法に同意;サイクル1、1日目に先立つ12か月以内に放射線学的な疾患進行の証拠;サイクル1、1日目に先立つ3か月以内に受容体を標的とする放射線標識療法がない;治療された病変以外の測定可能疾患の部位が存在しない限り、サイクル1、1日目に先立つ4週間以内に肝臓を対象とする療法がない;スクリーニング及び試験中の腫瘍生検はこのコホートでは任意である;保存用腫瘍収集が要求されるべきであるが、このコホートでは義務的ではない);(d)ホルモン受容体陽性乳癌(HRPBC)(切除不能局所進行性又は転移性乳癌;ER陽性、及びHER2/neu陰性(0又は1+)、腫瘍;RECIST v1.1による測定可能疾患;補助療法における、少なくとも1ラインの以前のホルモン療法若しくは少なくとも1年のアロマターゼ療法又は転移性疾患では6か月のアロマターゼ阻害剤療法を受けていなくてはならない;ビスホスホネート又はデヌソマブ(denusomab)は安定な投与量で許容される;コホートは、それぞれPIK3CA突然変異を含む腫瘍を有する、最低で5名の対象を登録するように拡大され得る;(e)多発性骨髄腫(MM)(血清($> 0.5\text{g/dL}$)又は尿($> 0.2\text{g}$ 24時間回収試料中に排泄)中の測定可能なレベルの骨髄腫パラプロテイン);好中球絶対数(ANC) $1.0 \times 10^9/L$;50%未満の骨髄単核細胞が形質細胞である対象において、血小板(plt) $60 \times 10^9/L$ 、又は50%以上の骨髄単核細胞が形質細胞である対象において、 $30 \times 10^9/L$);(f)びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)(組織学的に証明されたびまん性大細胞型B細胞非ホジキンリンパ腫;50%未満の骨髄単核細胞がリンパ腫細胞である対象において、血小板(plt) $60 \times 10^9/L$ 又は50%以上の骨髄単核細胞がリンパ腫細胞である対象において、 $30 \times 10^9/L$;治療的なグルココルチコステロイドの最終投与から少なくとも4週間;副腎置換(adrenal replacement)用量のグルココルチコステロイド(1日あたり10mgプレドニゾンの等価量まで)は許容される)。

【0258】

このプロトコルの用量漸増部と用量拡大部の両方で、除外基準は以下の通りである:(1)症候性の中枢神経系転移(GBMは除外;以前に治療され、6週間安定である脳転移を有する対象は許容される);(2)既知の急性又は慢性膵炎;(3)NCI CTCAEグレード2以上のあらゆる末梢神経障害を有する対象;(4)医療管理にもかかわらずNCI CTCAEグレード2以上の持続性の下痢又は吸収不良を有する対象;(5)以下のいずれかを含む、心臓機能障害又は臨床的に重要な心臓病:MUGAスキャン又はECHOにより決定して45%未満のLVEF、完全左脚ブロック若しくは2枝ブロック、先天性QT延長症候群、持続性若しくは臨床的に意味のある心室性不整脈若しくは心房細動、スクリーニング心電図で(三回の記録の平均)460ミリ秒を超えるQTcF、化合物1の開始に先立つ3か月以内の不安定狭心症又は心筋梗塞、鬱血性心不全など治療をする他の臨床的に重要な心臓病又は降圧不十分な高血圧(血圧 $160/95\text{mmHg}$);(6)積極的治療を受けている糖尿病の対象又は以下のいずれかを有する対象:(a)空腹時血糖 126mg/dL (7.0mmol/L)、又は(b)HbA1c 6.5% ;(7)許容し得ない安全性のリスクを起こすか、プロトコルへのコンプライアンスを損ね得る、他の併発した重症及び/又はコントロール不良な随伴病状(例えば、活動性又はコントロール不良な感染);(8)試験薬開始前の5半減期又は4週以内のどちらか短い方の、以前の癌を対象とした全身性の治療若しくは治験モダリティ又はそのような療法の副作用から回復していない(対象は、試験薬の安全性評価を混乱させ得る最近の放射線療法のあらゆる効果から回復していないなくてはならない);(9)試験薬開始に先立つ2週間以内に大手術を受けた対象又はそのような療法の副作用から回

10

20

30

40

50

復していない対象;(10)妊娠中又は授乳中の女性;2形態の受胎調節を利用してない生殖能力のある成人:(a)妊娠可能な女性は、インフォームドコンセントを与えた時から化合物1の最終投与後28日まで、適切な2形態の避妊方法を同時に(1つは非ホルモン性でなくてはならない)利用することに同意しなくてはならない。妊娠可能な女性は、子宮摘出術も両側卵巣摘出術も受けていないか、又は少なくとも連続24カ月の間自然に閉経後(すなわち、全く月経がなかった者)ではなかった、性的に成熟した女性と定義される;(b)男性(妊娠可能な女性であるパートナーと共に)は、試験全体を通して、生殖を伴う性活動にかかる場合、彼ら又は彼らのパートナーが少なくとも2種の効果的な避妊方法(1つのバリア法を含む)を使用し、化合物1の最終投与の後28日間妊娠を避けることに同意しなくてはならない;(11)既知のHIV感染を有する対象;(12)既知の慢性B型又はC型肝炎ウイルス(HBV/HCV)感染、HCCを有する対象における併存疾患の場合を除く;(13)対象が試験に参加するのを妨げる、あらゆる重大な病状、臨床検査値異常、又は精神病;(14)対象が試験に参加する予定である場合、彼/彼女を許容し得ない危険性に曝す臨床検査値異常の存在を含むあらゆる状態;(15)試験から得たデータを解釈する能力を混乱させるあらゆる状態。

10

【0259】

このプロトコルの用量拡大部(パートB)では、除外基準は以下の通りである:(1)非メラノーマ性皮膚癌又は子宮頸部上皮内癌以外の、患者が療法を受けている最中である、併発した活動性の第二の悪性腫瘍。

20

【0260】

化合物1を、経口投与用の赤茶色のゼラチンカプセル中に医薬品原体のみを含む適切な強度(例えば、2.5mg、10mg、及び20mg)で供給する。他の賦形剤は、全く製品カプセルに使用しない。

20

【0261】

化合物1を、サイクルの間に休薬期間(rest period)が全くない連續した1日1回スケジュールで経口投与する。このプロトコルでは、7.5mg/日の化合物1の用量が、出発用量であろう。各用量は朝に服用される。クリニック来院日に、化合物1は、投与前の試験が完了した後にクリニックで投与される。食物は、絶食試験が全て完了した後で(8日目に投薬後3時間)とる。厄介なGI症状、疲労、他の症状が、サイクル1の終わりの後にも続く場合には、投薬を1日の最後に動かすことができる。投薬が1日だけ遅らされる場合には、化合物1を最高12時間遅らせて服用できる。そうでない場合、その日の用量は省略すべきである。

30

【0262】

パートAにおいて、対象は、単一及び複数の増加していく用量レベルの化合物1を受け取り、薬物動態(PK)が測定され、最大耐用量(MTD)が特定される。変更された加速漸増デザイン(Simon R, Freidlin B, Rubinstein Lらの文献、「腫瘍学における第I相臨床試験のための加速漸増デザイン(Accelerated Titration Designs for Phase I Clinical Trials in Oncology)」, Journal of the National Cancer Institute, (1997)Vol. 89, No. 15)を利用して、初期の毒性を確立する。加速コースの間、1名の対象の最初のコホートに、化合物1を100%の用量増分で、最初のコースのグレード2以上の毒性の最初の例まで与えるが、その時点で加速パートは終了し、この特定のコホートを6名の対象に拡大する。その後に、非忍容用量(NTD)及びMTDを確立するために、およそ50%用量増分及びコホートあたり6名の対象を有する標準的な投薬増加スケジュールを開始する。用量コホート内により小さな増分及び追加の対象も評価され得る。

40

【0263】

用量コホート中の2名の評価可能な対象が用量制限毒性(DLT)を経験する場合、用量を非忍容性とみなす。NTDを定義すると、用量漸増を停止する。MTDを、サイクル1の間に、6名の評価可能な対象のうち0又は1名がDLTを経験する、NTD未満で試験された最後の用量と定義する。MTDをより精密に決定するには、任意の用量コホート内で、中間の用量(すなわち、NTDと、NTDの前の最後の用量レベルとの間のもの)又は追加の対象が必要とされ得る。

【0264】

50

パートBにおいて、対象は、パートAの安全性、PK、及びPDデータに基づいたMTD及び/又はより低い用量レベルで化合物1を開始できる。およそ150名の対象を治療し、毎2サイクルの療法後に、安全性及び予備的な抗腫瘍性活性に関して評価する。腫瘍タイプには、非小細胞肺癌(NSCLC)、多形膠芽細胞腫(GBM)、肝細胞癌(HCC)、非膵臓原発の胃腸神経内分泌腫瘍(NET)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、多発性骨髓腫(MM)、及びホルモン受容体陽性乳癌(HRPBC)がある。20名までの対象を各腫瘍タイプに登録する。

【0265】

パートAにおいてのみ最初のサイクルの間に、各対象に、単一用量の化合物1を投与し(-1日目)、それに続いて48時間の観察及びPKサンプリング期間があり、それに続いて1日目に28日間の毎日の連続した投薬が始まる(サイクル1=30日)。その後のパートAサイクルにおいて、対象を、28日サイクルで、1日目～28日目の連続的な投薬により治療する。パートBにおいて、対象は、最初から、28日間の連続的な投薬を受ける。最初の観察期間も48時間のPK収集もない。

10

【0266】

疾患進行の証拠がある場合、療法は中止され得るが、治験責任医師が、彼らが治療から得る利益を奪っていると考える限り、対象は化合物1を受け取り続けることができる。許容し得ない毒性がある場合、又は対象が試験から脱落することを決めた場合、療法は中止される。

【0267】

用量減少が示される場合、次に低い用量レベルを選択する。2つの用量減少を許可する。パートAにおける出発用量レベル(7.5mg)では、減少は、2.5mg減分である。パートBにおいて、45mg QDで始めた対象では、30mg及び15mg QDへの用量減少を許可する。30mg QDで始めた対象では、用量減少は15mg QD及び7.5mg QDである。対象が、パートAにおいて2つの用量減少の後に許容し得ない毒性を経験し続ける場合、化合物1を永久に中止する。パートBにおいて、対象は、2レベルまで用量減少でき、臨床的に適切な場合再び増やすことができる。その後の用量減少は、再発する毒性の場合には許可されるが、そのような場合、用量を再び増加させることは許可されない。30mg QDで開始したパートBの対象では、45mg QDへの用量漸増は許容されない。

20

【0268】

対象を、サイクル6まで2サイクルごとに、その後3サイクルごとに、有効性に関して評価する。第一の有効性変数は応答である。胸部及び腹部並びに必要に応じて他の部位のイメージング(CT、MRI、及び/又はPET)を含む腫瘍評価を、スクリーニングの間に実施する。脳病変を有する対象は、スクリーニング時及び経過観察腫瘍評価の間に、脳スキャンも有する。スクリーニング後、腫瘍評価(多発性骨髓腫以外の全腫瘍で)を、サイクル2、4、及び6の完了時(すなわち、サイクル3、5、及び7/1日目±7日)、次いでその後の3か月ごとに(例えば、サイクル10及び13/1日目±7日)に実施する。腫瘍評価(多発性骨髓腫及び骨髄病変(marrow involvement)が既知又は疑われるNHL/DLBCLのみ)(骨髄吸引及び生検、PDバイオマーカー分析付き、スクリーニング時に異常が存在する場合細胞遺伝学的分析)を、サイクル4、8、12、及び16の完了時のみ(すなわち、サイクル5、9、13、及び17/1日目±7日)実施する。細胞遺伝学は、スクリーニング時に正常である場合繰り返す必要はない。腫瘍応答は、切除後MRIスキャンをベースラインとして使用して、固形腫瘍の応答評価基準(RECIST 1.1)、NHL/DLBCLの国際ワークショップ基準(International Workshop Criteria)(IWG)、又は多発性骨髓腫の国際統一効果基準(International Uniform Response Criteria)(IURC)、及びGBMのRANOに基づいている。救援手術後に腫瘍応答を評価することの困難を考えると、GBMの主要な有効性エンドポイントは、GBMタイプ中の有効性評価可能な対象に対する、1日目から6か月で進行のない対象の比率である。対象を、サイクル2、4、6の完了時などに、腫瘍応答に関して評価する。抗腫瘍活性のエビデンスの記述的分析は、治験責任医師による臨床評価及びレントゲン写真による評価に基づいて提供するが、それは、標的病変、非標的病変、新病変、及び総合効果の評価を含む。

30

40

【0269】

50

パートAの焦点の有効性変数は、最良総合効果である。他の予備的有効性変数を、カテゴリー変数には度数分布表を利用し、又は連続変数には記述統計学を利用してまとめる。

【0270】

パートBでは、分析すべき有効性変数には、治療の最後での腫瘍応答、生存していく進行のない対象の比率、及び応答の期間がある。有効性変数は、治療アーム又はコホートの最後の対象が、試験から脱落するか、又は6サイクルを完了すると、成熟する。

【0271】

無増悪生存率は、カプラン・マイヤー推定を利用して計算する。奏功期間は、腫瘍に特異的な評価基準を利用して、応答した対象に報告する。それぞれの計画された応答評価時(すなわち、サイクル2、4、6など)の奏効率(RR)、病勢コントロール率(DCR)、及び無増悪生存率(PFS)の両側90%CIを、腫瘍タイプごとに与える。

10

【0272】

ECOGパフォーマンスステータス、PET、カルチノイド/NET特異的な症状アウトカムなどを含む他の予備的有効性変数は、カテゴリー変数には度数分布表を利用し、又は連続変数には記述統計学を利用してまとめる。

【0273】

調査すべきパラメーターには、血液及び腫瘍中のmTORバイオマーカー阻害、病理組織学的反応、薬理ゲノミクス所見と末梢血試料及び腫瘍中のpAKT(Ser473)、ホスホ-S6RP(Ser235/236及び/又はSer240/244)、ホスホ-4EB-P1(Thr37/46)、及び/又は他の関連するバイオマーカーの阻害のパーセンテージとの相関、有害事象、並びに臨床成績がある。薬力学(PD)測定値をこの試験に組み込んで、mTORC1及びmTORC2経路の標的阻害、そのような阻害の結果、及びPK/PD関係を評価する。パートA及びBにおいて、バイオマーカー分析は、単離された血小板から誘導されたタンパク質ライセート中のpAKT(mTORC2)の測定を含む。p4EB-P1及びpS6RP(mTORC1)、並びにpAKT(mTORC2)のレベルは、全血試料を用いてフローサイトメトリーにより測定する。同様に、パートA及びBでは、化合物1活性を評価するためのpAKT、p4EB-P1、pS6、Ki67、及び/又は他の関連マーカーを、可能な場合、アクセス可能な疾患(accessible disease)を有する対象から得た連続した腫瘍生検で測定する。各バイオマーカーの変化を、治療前試料及び治療後試料中のバイオマーカーのレベルを比較して、可能な場合、それらを、血液及び利用可能な場合組織中の薬物曝露並びに経時的な腫瘍応答と相關させて決定する。全統計分析及びこれらのアウトカムのモデリングの完全な詳細は、統計分析計画及び最終試験報告に記載する。

20

【0274】

この試験の安全性変数は、有害事象、臨床検査変数、12誘導ECG(中心的に調査)、LVEF評価、身体診察、及びバイタルサインである。パートAにおいて、より高い用量レベルを評価するか、又はMTDを宣言するかの決断は、所与のコホートの全ての臨床及び検査安全性データが審査用に利用可能になるたびに、安全性審査委員会(SRC)により決定される。SRCは、パートBに適切な用量、複数の用量、又はスケジュールも決定する。パートBの間、SRCは、定期的に安全性データの審査を継続し、必要に応じて、試験の継続について助言をする。

30

【0275】

特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコルを経験する患者は、腫瘍成長の阻害又は腫瘍サイズの低下など、有益な腫瘍応答を示す。特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコルを経験する患者は、数又はサイズの低下など、脳病変中に改善を示す。特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコルを経験する患者は、固形腫瘍の応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)の完全奏功、部分奏功、又は安定を達成する。特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコルを経験する患者は、固形腫瘍の応答評価基準(RECIST 1.1)の進行を予防する。特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコルを経験する患者は、国際ワークショップ基準(IWC)又は国際統一効果基準(IURC)の改善を示す。特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコルを経験する患者は、神経腫瘍学の応答評価(Response

40

50

Assessment for Neuro-Oncology) (RANO) ワーキンググループ基準の改善を示す。特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコルを経験する患者は、ECOGパフォーマンスステータス又はPETアウトカムの改善を示す。特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコルを経験する患者は、カルチノイド症候群関連症状、例えば、潮紅、下痢、関節痛、骨痛、疼痛性腹痛、疲労、喘鳴、発疹、咳、息切れ、浮腫、又は高血圧の1つ以上の減少を示す。

【0276】

(全血中のTOR経路バイオマーカー測定)

10 治験施設から受け取った血液試料を96-ディープウェルプレートに等分し、37℃で1時間静置した。該試料を、抗IgD及びLPSにより、15分間37℃で刺激した。赤血球を溶解させ、白血球を、15:1の緩衝液と血液の比率でBD Lyse/Fix緩衝液により、10分間37℃で固定化した。該プレートを遠心分離し、吸引し、1mLの氷冷メタノールを、固定化された白血球を含むウェルに加え、細胞内染色のために細胞を透過処理した。該プレートを一晩-80℃で保存した。該プレートを解凍し、遠心分離し、吸引し、PBS+0.5% BSAで2回洗浄した。細胞を表面マーカーCD3、CD14、及びCD19に特異的な抗体、並びにpS6(S235/236)、p4E-BP1(T37/46)、及びpAKT(S473)を含むmTOR経路マーカーに特異的な抗体で染色した。該細胞をPBSで2回洗浄し、1.6%PFAで固定化した。

【0277】

試料分析:試料を、8色サイトメーターで分析した。8-ピーカレインボービーズ(Spherotech Libertyville, IL)の対照ウェルを、試料取得の間に複数の位置で取得した。蛍光強度中央値(MFI)を、各マーカーに関して、T細胞、B細胞、及び単球中の蛍光強度レベルから計算した。MFIを、8-ピーカレインボービーズを使用して標準化し、ERF(同等数の基準フルオロフォア(Equivalent number of Reference Fluorophores))として表した。ERFは、8色で8強度を有するレインボーボー較正粒子を使用して両対数スケールで実施された線形回帰変換を利用してMFIから計算した。刺激された及び刺激されていないT細胞、B細胞、及び単球中のpS6、p4E-BP1、及びpAKTのベースラインからの変化パーセントを、各患者に関して決定した。ベースライン値は、利用可能な場合、2回の来院(スクリーニング及びサイクル1/-1日目投与前0時間)の平均であった。

【0278】

図1(2014年9月現在のデータ)から分かる通り、化合物1臨床活性のシグナルは、標的病変PRを示す3/17で(RECIST PRを示す2/17)に現れたが、RICTOR、TP53、IGF1R、及び/又はPTEN中の突然変異に加えて、全てPIK3CA突然変異があった。さらに、BRCA2、ARID1A、FGFR1、FGFR、及びPTPRD中の突然変異も観察された。

【0279】

(6.3 突然変異分析)

(DNA抽出)

選択された凍結又は固定化された組織及び腫瘍の含量を、選択されたフローズンブロック(frozenblock)中で推定値50%に富化し、20 μmの切片をクライオスタット中で切り出し、-メルカプトエタノール(Sigma Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France)により化学的に破壊しホモジナイズした(RLTプラスバッファ(Qiagen, Courtaboeuf, France)に加える)。破壊は、氷中で、ローターステーターホモジナイザー(Kimble Chase Scientific, Vineland, New Jersey)により機械的に仕上げた。抽出は、同じ組織試料からのゲノムDNA及び総RNAの同時精製のためAllPrep DNA/RNA Mini Kit (Qiagen)により実施した。DNAは、NanoDrop 1000 (Thermo Scientific, Waltham, MA)を使用して分光光度計により定量化した。DNAは、アガロースゲル電気泳動バイオアナライザー(Agilent, Santa Clara, CA)により定性化した。固定化された組織を、ガラススライド上で、4~5ミクロンの厚さの切片中で25%腫瘍以上に富化し、脱パラフィンし、Maxwell磁気ビーズプラットフォーム(Promega, WI)を利用して抽出した。

【0280】

(NGS DNAライブライマー構築及びハイブリッドキャプチャー)

10

20

30

40

50

分子バーコードにより索引付けられた、ライゲーションベースのシークエンシングライブラーを、200ngのせん断されたDNA又は200ngが利用可能でない場合試料から回収した総DNA(50ngの場合)を使用して構築した。ライブラーは、182の癌関連遺伝子中の3,230のエクソン及び癌の中でしばしば再構成される14遺伝子からの37のイントロンを表す(全部で189の遺伝子、7つの遺伝子は、エクソンとイントロンの両方でスクリーニングされた)カスタムビオチン化RNAオリゴプール(カスタムSureSelectキット, Agilent)によりハイブリダイゼーションキャプチャーした。

【 0 2 8 1 】

(シークエンシング及び分析)

ペアエンドシークエンシング(49 × 49サイクル)を、臨床検査施設改善法(Clinical Laboratory Improvement Amendments) (CLIA)施設(Foundation Medicine)で、HiSeq2000 (Illumina, San Diego, CA)を利用して実施した。ゲノムDNAからの配列データを、参照ヒトゲノム(hg19)に対して、Burrows-Wheeler Aligner (BWA)を使用してマッピングし(Li H, Durbin Rの文献、「バロウズ・ホイラー変換による速く正確なショートリードアラインメント(Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform)」Bioinformatics 25:1754-1760, 2009参照)、一般に利用可能なSAMツール(Li H, Handsaker B, Wysoker Aらの文献:「配列アラインメント/マップフォーマット、及びSAMツール (The Sequence Alignment/Map format and SAMtools)」Bioinformatics 25:2078-2079, 2009参照)、Picard (<http://picard.sourceforge.net>)、及びGenome Analysis Toolkit (McKenna N A, Hanna M, Banks Eらの文献:「ゲノム分析ツールキット:次世代DNAシークエンシングデータを分析するためのマップリデュースフレームワーク (The Genome Analysis Toolkit: A MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data)」, Genome Res 20:1297-1303, 2010参照)を利用して処理した。ゲノム塩基置換及びインデルを、シーケンスクオリティスコア及び局所配列アセンブリの統計モデリングに基づいて、不均質な腫瘍試料中の突然変異の性向(calling)に対して最適化されたカスタムツールを使用して検出した。多様性は、dbSNP_135 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>)及びカスタムアーティファクトデータベース(Foundation Medicine, 2011から2013のアーティファクトデータベース)を使用してフィルターにかけ、次いで、COSMIC (Forbes SA, Bindal N, Bamford Sらの文献:「COSMIC:癌における体細胞変異カタログで完全な癌ゲノムを調べる(Mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer)」Nucleic Acids Res 39:D945-D950, 2011)を使用して、公知及び可能性のある体細胞突然変異に関してアノテーションした。コピー数変化は、標的とするゲノムDNA配列包括度を、プロセスにマッチした(process-matched)正常な対照試料と比較することにより、検出した。ゲノム再構成は、キメラリードのマッピングを、標的とするイントロンにクラスター化することにより検出した。突然変異検出感度を最大にするため、試験を、1%未満の偽発見率で、塩基置換を10%以上の突然変異対立遺伝子頻度で99%以上の感度で検出し、インデルを、20%以上の突然変異対立遺伝子頻度で95%以上の感度で検出するよう認証した。再発性の体細胞変化は、COSMICにおいて5%以上変異し、又は文献において5%以上増幅若しくは欠失した遺伝子におけるゲノム変化と定義した(Ding L, Getz G, Wheeler DAらの文献:「体細胞突然変異は肺腺癌における主要な経路に影響を与える(Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma)」Nature 455:1069-1075, 2008;Pao W, Girard NOの文献:「非小細胞肺癌における新たなドライバー突然変異(New driver mutations in non-small-cell lung cancer)」Lancet Oncol 12:175- 180, 2011;Pao W, Iafrate AJ, Su Zの文献:「遺伝子的に通知された肺癌医薬(Genetically informed lung cancer medicine)」J Pathol 223:230-240, 2011;Kohler LH, Mireskandari M, Knosel Tらの文献:「ヒト肺癌におけるFGFR1発現及び遺伝子コピー数(FGFR1 expression and gene copy numbers in human lung cancer)」Virchows Arch 461:49-57, 2012;Cancer Genome Atlas Research Network:「扁平上皮細胞肺癌の包括的なゲノムキャラクタリゼーション(Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers)」Nature 489:519-525, 2012;Reungewattana T, Weroha SJ, Molina JRの文献:「非小細胞肺癌におけるEGFRとALKの突然変異頻度と生存率との関係(EGFR and ALK mutation frequency and survival rate in non-small-cell lung cancer)」J Thorac Oncol 8:101-107, 2013)を利用して検出した。

肺癌(NSCLC)における癌の原因となる経路、分子標的治療、及び強調された臨床試験 (Oncogenic pathways, molecularly targeted therapies, and highlighted clinical trials in non-small-cell lung cancer (NSCLC))」*Clin Lung Cancer* 13:252-266, 2012参照)。再発性と分類されなかった変化は全て、パッセンジャー体細胞性変化と分類した。

【0282】

(統計分析)

線形回帰分析を使用し、2つのペアの腫瘍試料の少なくとも一方に見出された突然変異のみを考慮して、マッチされた原発性腫瘍と転移性腫瘍における突然変異頻度の間の相関を試験した。フィッシャーの正確検定を利用して、マッチされた腫瘍試料における再発性に対してパッセンジャー突然変異において共有される変化の比率を比較した。

10

【0283】

(ゲノム分析)

PIK3CA(エクソン10/21)及びAKT1(エクソン4)に対するアレイCGHとサンガーシーケンシングの両方を実施するように計画した。DNAを、DNeasy(Qiagen)を使用して抽出し;Qubit(登録商標)2.0 Fluorometer(Invitrogen)を使用して濃度を決定した。PIK3CA遺伝子(NM_006218.2)のエクソン10及び21並びにAKT1遺伝子(NM_005163.2)のエクソン4を、PCR増幅の後、各プラットフォームにより先に確認された通り直接サンガーシーケンシング手法を利用して配列決定を行い、突然変異多発点(mutational hotspot)突然変異を効率よく網羅した(PI3KCAでは、p.Glu542Lys、p.Glu545Lys p.His1047Arg、p.His1047Ieu及びAKT1ではp.Glu17Lys)。簡単に言うと、標的としたエクソンのポリメラーゼ連鎖反応(PCR)増幅及びBigDye(登録商標)Terminator Cycle Sequencing Kit(PMID: 22840369参照)の後でシークエンシングを実施した。シークエンシング反応を、48-キャピラリー3730 DNA Analyzer(登録商標)で分析した。配列読み取り及びアラインメントは、SeqScape(登録商標)ソフトウェア(Applied Biosystems, Forster City, CA)により実施した。遺伝子コピー数変化は、Agilent 4¹80K又はAffymetrix SNP 6.0で定量化した。各試料で、500ngのDNAを、二重酵素消化(AluI+RsaI)により断片化し、2100 Bioanalyzer System(Agilent Technologies)を使用して制御した。Agilentプラットフォームでのゲノム分析には、腫瘍DNA及び対照DNA(ヒトゲノムDNA女性G152A及び男性G147A)を、それぞれCY5-dCTP及びCY3-dCTPによるランダムプライミングにより標識付けした。次いで、それらを、65 °Cで17時間ハイブリダイズした。チップを、Agilent G2565BA DNA Microarray Scannerでスキャンし、画像分析を、Feature Extraction V9.1.3ソフトウェア(Agilent Technologies)を利用して実施した。Affymetrix SNP6.0アレイで実施されたゲノム分析は、500ngのDNAをインプットとして使用してAffymetrixプロトコルに従って実施した。少量のゲノムDNAが利用可能である場合、10~30ngのゲノムDNAを使用して、phi29改変プロトコルを利用して(Qiagen, REPLI-g Mini Kit, パーツ番号150023, Courtaboeuf, France)増幅前工程を実施した。データのロバストネスを仮定するために、正常なゲノムDNAを、ゲノム分析のどのバッチにも使用して、腫瘍試料のゲノムプロファイルの使用を確認した。ゲノムデータは、Sage Bionetwork(Synapse ID:syn2286494)で一般に利用可能である。

20

【0284】

(バイオインフォマティック分析)

標的化が可能なゲノム変化を、PIK3CA/AKT1突然変異か、又は薬物により標的とされる経路に位置するタンパク質をコードする遺伝子の増幅(Affymetrix-SNP6で(\log_2 (比率) 0.584、及びAgilent-4x180Kで \log_2 (比率) 0.887))のいずれかと定義した。カットオフは、以前の予備的な研究(Arnadosらの文献, 2012, 「患者を特異的標的薬剤に導くアレイCGH及びPIK3CA/AKT1突然変異:転移性乳癌を有する108名の患者の臨床経験 (Array CGH and PIK3CA/AKT1 mutations to drive patients to specific targeted agents: a clinical experience in 108 patients with metastatic breast cancer)」*Eur J Cancer* 48: 2293-9)に基づいて選択した。CGHアレイプロファイルについてウェブ会議の間に議論して、標的化可能なゲノム変化を特定した。突然変異及び増幅に加えて、いくつかの場合、CGHアレイピークが変化を示すならば、遺伝子獲得又は欠失が標的化可能であると特定され得る

30

40

50

。SNP6データでは、 Log_2 比率をAffymetrix Genotyping Console(商標)ソフトウェアを利用してhapmap270に対して計算した。Agilentデータでは、 Log_2 比率を、シアニンシグナルバイアスを調整した後で、 Log_2 (試料/基準)強度として計算した。各プラットフォームで、セグメンテーション工程でいくつかのパラメーターに関してプラットフォームに特異的なわずかな調整をしながら、共通のワークフローを適用した。最初に、 Log_2 比率を、期待値最大化アルゴリズム(EM)を利用して推定したそのメジャーレフト(major-left)密度ピークに集中させた(Chenらの文献、2008、「アレイCGHデータのプローブ-密度に基づく分析方法:シミュレーション、規格化、及び集中化(A probe-density-based analysis method for array CGH data: simulation, normalization and centralization)」Bioinformatics 16: 1749-56)。密度ピークは、その最大密度がメジャーピークの少なくとも75%であり、その平均がメジャーピークの平均よりも低い場合に、メジャーレフトであると定義した。最後に、セグメント化されたプロファイルが、CBSアルゴリズムを利用して得られた(Venkatraman及びOlshenの文献、2007、「アレイCGHデータの分析のための高速サークルーバイナリセグメンテーションアルゴリズム(A faster circular binary segmentation algorithm for the analysis of array CGH data)」, Bioinformatics 6: 657-63)。分析は全て、Rソフトウェアで実施した(R Core Team, 20130, 「R:統計計算のための言語及び環境(R: A language and environment for statistical computing)」, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, www.R-project.org)。

10

20

30

40

【0285】

表1:対象とする突然変異を有する遺伝子

【表6】

患者ID	化合物1の期間(週)	RECIST*	PIK3CA	RICTOR	TP53	IGF1R	PTEN	ER+	PR+	AKT1変異
301-018	9	PR	X	X	X	X		X	X	
402-003	44	PR	X					X	X	
009-006	4	SD		X				X	X	
008-026	34	SD	X					X	X	
008-028	9	SD						X	X	
301-020	8	SD						X	X	
301-019	6	SD						X		
402-002	21	SD						X	X	
402-004	19	SD						X	X	X
008-038	7	SD						X	X	
002-030	10	PD	X				X	X	X	
302-004	8	PD	X		X		X	X	X	
008-033	5	PD			X			X	X	
301-021	12	ND						X	X	X
201-009	1	NE		X				X	X	
009-007	2	NE						X		
402-001	2	NE						X	未知	

【0286】

*応答評価=最良標的病変応答。患者002-030は、新たな骨病変のため、全体的RECIST応答のPDを有した; PR=部分奏功; SD=安定; PD=進行; NE=評価不能; ND=実施せず

【0287】

表1でわかる通り、化合物1による治療時に腫瘍応答(PR又はSD)を示す患者において、PI

50

K3CA、RICTOR、TP53、AKT1、及び/又はIGF1Rにおいて突然変異が特定された。

【0288】

(6.4 臨床試験B)

(進行性 固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫、又は多発性骨髓腫を有する対象に経口投与されたmTORキナーゼ阻害剤化合物1の安全性、忍容性、薬物動態、及び予備的有効性を評価する第1/2相、多施設、非盲検、用量設定試験)

【0289】

化合物1を、進行性 固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫(NHL)、又は多発性骨髓腫(MM)を有する対象に経口投与する。該試験は、用量漸増(パートA)及び用量拡大(パートB)の2部からなる第1/2相治験として設計されている。

10

【0290】

該試験の第一の目的は、(a)経口投与された場合の化合物1の安全性及び忍容性を決定し、非忍容用量(NTD)及び最大耐用量(MTD)を定義すること、並びに(b)化合物1の単一及び複数の経口投薬後の化合物1の予備的な薬物動態(PK)を決定することである。

【0291】

該試験の第二の目的は、(a)化合物1による治療後の末梢血試料及び腫瘍生検中の、mTORC1活性ではS6RP(Ser235/236及び/又はSer240/244)及び/又は4EB-P1(Thr37/46)の、mTORC2活性ではAKT(Ser473)及び/又は他の関連するバイオマーカーのリン酸化の阻害の程度を評価すること;(b)化合物1の予備的有効性に関する情報を与えること;並びに(c)化合物1の経口投薬後の化合物1の代謝物のPKを特性化することである。

20

【0292】

化合物1を、進行性 固形腫瘍、非ホジキンリンパ腫(NHL)、又は多発性骨髓腫(MM)を有する対象に経口投与する。該試験は、用量漸増(パートA)及び用量拡大(パートB)の2部からなる第1/2相治験として設計されている。

【0293】

パートAにおいて、対象は、単一又は複数の増加していく用量の化合物1を受け取り、薬物動態(PK)が測定され、最大耐用量(MTD)が特定される。改変された加速漸増デザイン(Simonらの文献、J Nat Cancer Inst (1997)Vol. 89, No. 15)を利用して、初期の毒性を特定する。加速コースの間、1名の対象の最初のコホートに、化合物1を100%の用量増分で、薬物関連と疑われる最初のコースのグレード2以上の毒性の最初の例まで与えるが、その時点で加速相は終了し、この特定のコホートを合計6名の対象に拡大する。その後に、非忍容用量(NTD)及びMTDを確立するために、およそ50%用量増分及び6名の対象のコホートを有する標準的な増加スケジュールを開始する。用量コホート内により小さな増分及び追加の対象も評価され得る。コホート中の2名の評価可能な対象が薬物関連DLTを経験する場合、用量をNTDとみなす。NTDを確立すると、用量漸増を停止する。MTDは、サイクル1の間に、6名の評価可能な対象のうち0又は1名がDLTを経験する、NTD未満の最後の用量レベルと定義する。MTDをより精密に決定するには、任意の用量コホート内で、中間の用量(すなわち、NTDと、NTDの前の最後の用量レベルとの間のもの)又は追加の対象が必要とされ得る。

30

【0294】

パートBにおいて、対象は、パートAの安全性、PK、及びPDデータに基づいて、化合物1をMTD及び/又はより低い用量レベルで開始することができる。およそ200名の対象を治療し、毎2サイクルの療法後に、安全性及び予備的な抗腫瘍性活性に関して評価する。選択される腫瘍タイプには、非小細胞肺癌(NSCLC)、多形膠芽細胞腫(GBM)、肝細胞癌(HCC)、非膵臓原発の胃腸神経内分泌腫瘍(NET)、ホルモン受容体陽性乳癌(HRPBC)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、及び多発性骨髓腫(MM)がある。40名までの評価可能な対象を、各腫瘍タイプに登録する。

40

【0295】

試験集団:標準療法で進行した(若しくは忍容できなかった)又は標準抗癌療法が存在しない対象を含む、進行性のNHL、MM、又は進行性切除不能 固形腫瘍を有する18歳以上の

50

男女。

【0296】

試験の長さ:パートAのみの第1サイクルの間に、各対象に、単一用量の化合物1(-1日目)を投与し、それに続いて、48時間の観察及びPKサンプリング期間があり、それに続いて、1日目に、28日間の毎日の連続した投薬がある(サイクル1=30日)。その後のパートAサイクルにおいて、対象を、28日サイクルで、1日目～28日目の連続的な投薬により治療する。パートBにおいて、対象は、最初から、28日間の連続的な投薬を受ける。最初の観察期間も48時間のPK収集もない。

【0297】

疾患進行の証拠がある場合、療法は中止され得るが、治験責任医師が、彼らが治療から得る利益を奪っていると考える限り、対象は化合物1を受け取り続けることができる。許容し得ない毒性がある場合、又は対象が試験から脱落することを決めた場合、療法は中止される。

【0298】

登録は、およそ36か月にわたって起こると予測される。積極的治療及び対象経過観察の完了には、さらに最長24か月かかると予測される。

【0299】

試験治療:パートA(用量漸増相)において、用量レベルは、1日1回7.5mgで始まる。最初の用量がどのコホートでも投与された後、次に高いプロトコルに明示された用量コホートが始まり得る前に、対象を、少なくとも30日間観察する。対象内の用量漸増は、安全性審査委員会(SRC)により認可されない限り、許容されない。パートA中の対象の総数は、MTDを確立するのに必要とされる用量コホートの数による。

【0300】

パートBにおいて、対象は、パートAの安全性、PK、及びPD評価に基づき、化合物1を、MTD及び/又はより低い用量レベルで受け取り得る。およそ200名の対象(40名までの群の事前に選択した腫瘍タイプ)評価可能な対象を、安全性及び予備的な抗腫瘍性効果に関して評価する。

【0301】

有効性評価の概要:対象は、サイクル6までは毎2サイクル後及びその後3サイクルごとに有効性について評価する。主要な有効性変数は、腫瘍応答である。腫瘍応答は、固体腫瘍の応答評価基準(RECIST 1.1)、NHL/DLBCLの国際ワークショップ基準(IWC)、多発性骨髄腫の国際統一効果基準(IURC)、又はGBMの神経腫瘍学の応答評価(RANO)ワーキンググループを利用して、治験責任医師評価に基づいている。

【0302】

副次エンドポイントには、血液及び腫瘍中のmTORバイオマーカー阻害、病理組織学的反応、及び薬理ゲノミクス所見との相関がある。補足的な有効性変数(例えば、ECOGパフォーマンスステータス、PETアウトカム)も評価する。

【0303】

安全性評価の概要:この試験の安全性変数は、有害事象、臨床検査変数、12誘導ECG(中心的に調査)、LVEF評価、身体診察、バイタルサイン、付随する医薬/手順評価、及び妊娠状態である。

【0304】

パートAにおいて、より高い用量レベルを評価するか、又はMTDを宣言するかの決断は、所与のコホートの全ての臨床及び検査安全性データが審査用に利用可能になるたびに、SRCにより決定される。SRCは、パートBに適切な用量、複数の用量、又はスケジュールも決定する。パートBの間、SRCは、定期的に安全性データの審査を継続し、必要に応じて、試験の継続について助言をする。

【0305】

薬物動態的評価の概要:化合物1及び代謝物のPKプロファイルは、第1の治療サイクルの間に、連続的な血液及び尿回収物から決定する。これらを、可能な場合PDアウトカムと相

10

20

30

40

50

関付ける。

【0306】

組入れ基準:このプロトコルの用量漸増部と用量拡大部の両方で:(a)試験関連の評価/手順が実施される前にインフォームドコンセント書類を理解し、自発的に署名する;(b)標準的な抗癌療法で進行した(若しくは忍容できなかった)又は標準的な抗癌療法が存在しない対象を含む、組織学的又は細胞学的に確認された、進行性NHL、MM、又は進行性切除不能固形腫瘍を有する、18歳以上の男女;(c)固形腫瘍を有する対象に関してECOG PSが0又は1、血液系悪性腫瘍を有する対象に関して0~2;(d)対象は、以下の臨床検査値を有しなければならない:好中球絶対数(ANC) $1.5 \times 10^9/L$;ヘモグロビン(Hgb) 9g/dl;血小板(plt) $100 \times 10^9/L$;カリウム正常範囲内又は栄養補助食品で補正可能;AST/SGOT及びALT/SGPT $2.5 \times$ 基準値上限(ULN)又は肝腫瘍が存在する場合 $5.0 \times$ ULN;血清ビリルビン $1.5 \times$ ULN 又は肝腫瘍が存在する場合 $2 \times$ ULN;血清クレアチニン $1.5 \times$ ULN又は24時間クリアランス 50mL/分;妊娠可能な女性において、試験治療開始前48時間以内に、血清又は尿の妊娠検査陰性;並びに(e)治験来院スケジュール及び他のプロトコル要件を順守できること。10

【0307】

このプロトコルの用量拡大部(パートB)では:(a)MM以外の全腫瘍に関して、腫瘍プロックか切片/標本化された検体のいずれかのFFPE保存用腫瘍組織の、遺伝子突然変異及び/又はIHCバイオマーカーアッセイ用の取得。例外的な場合にのみ、他の腫瘍種類に関して、免除権利放棄が、治験依頼者により与えられ得る;(b)NSCLC及びNET(任意)、並びにGBM以外の全腫瘍に関してアクセス可能な腫瘍に関して、遺伝子突然変異及び/又はIHCバイオマーカーアッセイ用の、満足できるスクリーニング生検;(c)全て測定可能疾患を有する、以下の種類の組織学的に確認された腫瘍。種類に特異的な基準は、該当する場合、上記基準に付け加えられるか、又は取って代わるものである:(i)非小細胞肺癌(NSCLC);(ii)WHOグレードIV乏突起星細胞腫を除く、多形膠芽細胞腫(GBM)又は神経膠肉腫:放射線及び/又は化学療法を含む以前の治療を受けたことがあり、放射線が、1日目に先立つ12週を超えて前に完了している;15日目±7日に計画された救済手術腫瘍切除術、200mg以上の腫瘍組織が生じることが予測される;評価の領域及び計画される切除が以前に埋め込まれた領域の外でない限り、以前又は計画されたグリアデル(登録商標)ウェハーインプラントがない;評価の領域及び計画される切除が以前に治療された領域の外でない限り、以前の組織内小線源療法又は定位手術的照射がない;1日目の前14日以内に、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、又はブリミドなどの酵素誘導性抗てんかん薬(EIAED)がない;繰り返される磁気共鳴画像法(MRI)スキャンを受けることができる;及び適切なFFPE保存用腫瘍材料(PDバイオマーカー用)の利用可能性);(iii)肝細胞癌(HCC):門脈高血圧が存在する場合、血小板数 $60 \times 10^9/L$;チャイルド・ピュースコアが7未満(すなわち、クラスA肝機能又はそれより良好); -インターフェロン及び/又はリビビリンの最終投与から少なくとも4週間;進行性又は再発性疾患の記録と共に、経皮エタノール注入、ラジオ波焼灼術、肝動脈閉塞術、又は冷凍療法から少なくとも4週間;(iv)非膵臓原発の胃腸神経内分泌腫瘍(NET):局所切除不能又は転移性高分化型、低(グレード1)又は中間(グレード2)、非膵臓NET又は原発不明のNET;膵臓、NET、褐色細胞腫、傍神経節腫、アデノカルチノイド、及び杯細胞カルチノイド腫瘍、並びに低分化の、高グレード(例えば、小細胞、又は大細胞)腫瘍は除外される;症候性の内分泌産生腫瘍と非機能性腫瘍はどちらも許可される;ソマトスタチンアナログSSAによる同時療法が要求される;サイクル1、1日目に先立つ12か月以内に放射線学的な疾患進行の証拠;サイクル1、1日目に先立つ3か月以内に受容体を標的とする放射線標識療法がない、治療された病変以外の測定可能疾患の部位が存在しない限り、サイクル1、1日目に先立つ4週間以内に肝臓を対象とする療法がない;スクリーニング及び試験中の腫瘍生検はこのコホートでは任意である。保存用腫瘍収集が要求されるべきであるが、このコホートでは義務的ではない;(v)ホルモン受容体陽性乳癌(HR-PBC):切除不能局所進行性又は転移性の乳癌;ER陽性、及びHER2/neu陰性(0又は1+)、腫瘍;RECIST v1.1による測定可能疾患;補助療法において少なくとも1年のアロマターゼ阻害剤療法、又は転移性疾患のための6か月のアロマターゼ阻害剤療法;ビスホスホネート又はデヌソマブは、安定な用20304050

量で許容される；コホートは、それぞれPIK3CA突然変異を含む腫瘍を有する、最低で5名の対象を登録するように拡大され得る；(vi)多発性骨髄腫(MM)：血清(>0.5g/dL)又は尿(>0.2g 24時間回収試料中に排泄)中の測定可能なレベルの骨髄腫パラプロテイン；好中球絶対数(ANC) $1.0 \times 10^9/L$ ；50%未満の骨髄単核細胞が形質細胞である対象において、血小板(plt) $60 \times 10^9/L$ 又は50%以上の骨髄単核細胞が形質細胞である対象において $30 \times 10^9/L$ ；(vi)びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)：組織学的に証明されたびまん性大細胞型B細胞非ホジキンリンパ腫；50%未満の骨髄単核細胞がリンパ腫細胞である対象において、血小板(plt) $60 \times 10^9/L$ 又は50%以上の骨髄単核細胞がリンパ腫細胞である対象において、 $30 \times 10^9/L$ ；治療的なグルココルチコステロイドの最終投与から少なくとも4週間。副腎置換用量のグルココルチコステロイド(1日あたり10mgプレドニゾンの等価量まで)は許容される。

10

【0308】

除外基準：このプロトコルの用量漸増部と用量拡大部の両方で：(a)症候性の中枢神経系転移(GBMは除外、組入れ基準6cに従って)。以前に治療され、6週間安定である脳転移を有する対象は許容される；(b)既知の急性又は慢性の肺炎；(c)NCI CTCAEグレード2以上のあらゆる末梢神経障害を有する対象；(d)医療管理にもかかわらず、NCI CTCAEグレード2以上の持続性の下痢又は吸收不良を有する対象；(e)以下のいずれかを含む、心臓機能障害又は臨床的に重要な心臓病：MUGAスキャン又はECHOにより決定してLVEFが45%未満；完全左脚ブロック又は2枝ブロック；先天性QT延長症候群；持続性又は臨床的に意味のある心室性不整脈又は心房細動；スクリーニング心電図(3回の記録の平均)でQTcF > 460ミリ秒；化合物1の開始に先立つ3か月以内の不安定狭心症又は心筋梗塞；鬱血性心不全など、治療を要する他の臨床的に重要な心臓病又は降圧不十分な高血圧(血圧 160/95mmHg)；(f)積極的治療を受けている糖尿病の対象又は以下のいずれかを有する対象：空腹時血糖 $126\text{mg/dL}(7.0\text{mmol/L})$ 、又はHbA1c 6.5%；(g)許容し得ない安全性リスクを起こすか、又はプロトコルとのコンプライアンスを損ない得る、他の併発した重症及び/又はコントロール不良な随伴病状(例えば、活動性又はコントロール不良な感染)；(h)試験薬開始前の5半減期又は4週以内のどちらか短い方の、以前の癌を対象とした全身性の治療若しくは治験モダリティ又はそのような療法の副作用から回復していない者。対象は、試験薬の安全性評価を混乱させ得る最近の放射線療法のあらゆる効果から回復していないなくてはならない；(i)試験薬開始に先立つ2週間以内に大手術を受けた対象又はそのような療法の副作用から回復していない対象；(j)妊娠中又は授乳中の女性。2形態の受胎調節を利用していない生殖能力のある成人：妊娠可能な女性は、インフォームドコンセントを与えた時から化合物1の最終投与後28日まで、適切な2形態の避妊方法を同時に(1つは非ホルモン性でなくてはならない)利用することに同意しなくてはならない。妊娠可能な女性は、子宮摘出術も両側卵巢摘出術も受けているか、又は少なくとも連続24カ月の間自然に閉経後(すなわち、全く月経がなかった者)ではなかった、性的に成熟した女性と定義される；妊娠可能な女性であるパートナーを有する男性は、試験全体を通して、生殖を伴う性活動にかかる場合、彼ら又は彼らのパートナーが少なくとも2種の効果的な避妊方法(1つのバリア法を含む)を使用し、化合物1の最終投与の後28日間妊娠を避けることに同意しなくてはならない；(k)既知のHIV感染を有する対象；(l)既知の慢性B型又はC型肝炎ウイルス(HBV/HCV)感染、HCCを有する対象における併存疾患の場合を除く；(l)対象が試験に参加するのを妨げる、あらゆる重大な病状、臨床検査値異常、又は精神病；(m)対象が試験に参加する予定である場合、彼/彼女を許容し得ない危険性に曝す臨床検査値異常の存在を含むあらゆる状態；並びに(n)試験から得たデータを解釈する能力を混乱させるあらゆる状態。

20

30

40

【0309】

このプロトコルの用量拡大部(パートB)では：非メラノーマ性皮膚癌又は子宮頸部上皮内癌を除く、患者が療法を受けている併発した活動性の第2の悪性腫瘍。

【0310】

臨床試料の突然変異分析は、2011から2013年のFoundation Medicineカスタムアーティファクトデータベース(表2)及び2014年のFoundation Medicineカスタムアーティファクト

50

データベース(表3)を使用して、6.3項で上述した通り実施した。

【0311】

表2及び3凡例:応答評価=最良のRECIST総合効果;PR=部分奏功;SD=安定;PD=進行;NE=評価不能;ND=実施せず。*:確認された応答。複数回列記された遺伝子は、同じ遺伝子内の異なる位置での複数の突然変異の検出を示す。

【0312】

表2-2011から2013年のFoundation Medicineカスタムアーティファクトデータベースを使用して検出された多様体

【表7】

試験施設	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
008	26	乳癌	245	SD*	PIK3CA					ALK, ATM, BRCA2, CHEK2, ESR1, FLT4, MDM4, NKX2-1, PIK3CA, PRKDC
008	28	乳癌	77	SD				MYC		APC, ATR, ESR1, LRP1B, TSC2
009	6	乳癌	26	ND	ESR1		BRCA2			AR, GPR124, GPR124, GPR124, IKBKE, MAP2K4, NOTCH1, NTRK1, PKHD1, RICTOR
201	9	乳癌	36	NE	TP53			CCND1		CCND1, ESR1, IKBKE, MCL1, MDM4, MYC, RICTOR
302	4	乳癌	421	PD	PIK3CA, PTEN, TP53		ARID1A			AURKB, CDH5, EPHB4, RICTOR
301	18	乳癌	65	PR	PIK3CA, PIK3CA, TP53			CCND1, FGFR1		MITF, MSH2, SMO
								FGFR1, IGFR1, PIK3CA		FGFR1, FGFR2, FGFR2, IDH1, JAK1, MET, NOTCH1, RICTOR, TET2

試験施設	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成多様体	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	コピー数多様体:局所多様体	意義不明の多様体
301	20	乳癌	63	SD	ERBB2, ESR1	CDH1				DNMT3A, DOT1L	
301	19	乳癌	56	SD		BRCA1				EPHA7, PRKDC	
402	3	乳癌	384	PR*	FGFR1, PIK3CA	PTPRD				ATM, CDKN2A, ESR1, PIK3CA	
402	2	乳癌	146	SD*						BRCA2, CTNNB1, EPHB1, GNAS, MET, RARA, TNFAIP3	
402	4	乳癌	157	SD							
301	21	乳癌	85	ND	AKT1					CCND1	AR, NF1, TNKS
008	38	乳癌	56	SD							
002	30	乳癌	86	PR	CDKN2A, ESR1, MLH1, PIK3CA, PTEN	PTEN				ARID1A, BRCA2, CEBPA, FLT4	
009	7	乳癌	23	NE						MCL1, MYC, MYCL1	KDR, LTK, SMAD4
008	33	乳癌	42	PD	TP53					CCND1	ATM, EPHA5, GNAS, GNAS, PHLPP2

試験施設	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成	コピ一数多様体:増幅	コピ一数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
402	1	乳癌	12	NE		ATM, ESR1				BAP1, CDH5, DPYD, MYCN, PIK3R1, PRKDC
301	10	DLBCL	79	SD	EZH2	TSC1				ALK, ATM, BCL2, BCL2, BCL2, GNAS, IGF2R, IRS2, IRS2, MAP2K1, NTRK3, TGFB2
003	2	DLBCL	83	PR*	MAP2K1, TP53	TNFAIP3				APC, AR, CCND3, EPHB1, GPR124, RAF1, SOX10
202	5	DLBCL	24	ND	KIT, TP53	ARID1A, TNFAIP3				ATM, BRCA1, ERBB2, GNAQ, IDH1, MCL1, PIK3CG
003	3	DLBCL	198	PR*						
301	16	DLBCL	23	ND						BRCA2, EPHA5, GNAS, HSP90AA1, INSR, NF1, PKHD1, SMARCA4
003	5	DLBCL	44	PD						
003	6	DLBCL	35	ND (臨床的進行)			CDKN2A			BRCA2, CEBPA, FLT4, IGF1R, PLCG1, SOX10

試験 施設 番号	患者 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成:再構成	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の 多様体
401	3	DLBCL	35	ND	CDKN2A, TP53					ARID1A, CD79B, CEBPA, EPHAS, EPHA5, HSP90AA1, IGF1R, MLH1, NTRK1, SMO, TSC1
003	7	DLBCL	78	PD						
008	30	DLBCL	37	NE	IDH2					
003	9	DLBCL	41	ND		TNFAIP3				CD79B, IDH1, KIT, MAP2K2, TSC1
003	10	DLBCL	33	NE			JAK2			BRCA1, BRCA2, CCND3, CEBPA, CHEK2, EPHB4, EPHB6, FLT3, IKZF1, PTPRD, RB1, TNKS, TNKS2
010	1	DLBCL	14	NE	BRAF, CDKN2A, TP53					BCL2, LRP1B, MDM2, PAK3, PKHD1
003	13	DLBCL	14	NE	EZH2			AR		ATM, EPHB6, MLH1, NPM1, PTCH2, TNKS2

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成・再構成	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
009	8	DLBCL	27	NE/臨床 的進行	PAX5		JAK2		ATR, BCL2L1, BCL6, CD79B, CDH1, EPHA7, EPHA7, JAK1, LRP1B, MCL1, PTCH1, TSC1
010	2	DLBCL	105	PR					AKT1, AKT1, ATR, ERBB3, FLT1, NTRK3, NTRK3
003	14	DLBCL	63	SD					
003	15	DLBCL	10	NE					
002	31	DLBCL	406	ND					CBL, CDKN2A, FLT3, HRAS, JAK3
010	3	DLBCL	58	PD	EPHB6	TP53			CEBPA, LRP1B
401	7	DLBCL	74	SD	FBXW7, TP53	RB1			ABL2, CHEK1, ESR1, FLT1, MLL, MUTYH, TSC1
401	8	DLBCL	56	PD	APC, DNMT3A, TNKS, TP53				APC, IGF2R, MLH1, MSH6
003	17	DLBCL	10	NE					
010	4	DLBCL	122	SD					
202	6	DLBCL	18	NE	EZH2	ARID1A	CDK6, JAK2		MSH2, NOTCH1

試験 施設	患者 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成:再構成	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
402	5	DLBCL	57	PD						
003	18	DLBCL	35	NE						
010	5	DLBCL	87	PD	BCL6, NOTCH1, PTEN, TP53, TP53	EGFR, FGFR3, LRP1B, PTPRD	MSH6	ABL2, ABL2, AKT1, AIR, AURKA, AURKA, BRCA1, CBL, CD79A, CDH2, CDH2, CDH5, DOT1L, EPHA7, EPHB1, EPHB6, FGFR1, FGFR1, FGFR3, FGFR3, GNAS, GUCY1A2, GUCY1A2, HSP90AA1, HSP90AA1, IGF1R, INHBA, JAK2, JAK3, LRP1B, MDM2, MDM2, MDM2, MEN1, MRE11A, MYC, MYC, MYC, NF1, NOTCH1, PDGFRA, PDGFRB, PKHD1, PKHD1, PLCG1, PRKDC, PTPN11,		

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成:再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
001 20	GBM	128	PD	CDKN2A, PIK3CA, TP53	NF1	FGFR3			RICTOR, RPTOR, RPTOR, SMARCA4, SUFU, TET2, TP53, TSC1, TSC2
001 22	GBM	136	PD	BRAF, NF1, PTEN					ATM, CD79A, CEBPA, EPHB4, JAK2, MSH6, PAX5, PKHD1
007 1	GBM	62	PD	TP53	RB1				EPHA6, NF1
007 2	GBM	22	NE						PIK3CG, PIK3R1, RAF1, TSC2
007 3	GBM	82	PD						ATR, CDH5, LRP1B, PDGFRA
007 4	GBM	41	PD	EGFR, EGFR					CDKN2A, CDKN2B
007 5	GBM	56	PD	FGFR1, PKHD1					AR, BCL2A1, EGFR, FLT3
									CDKN2A, CDKN2B, PTEN
									ATM, CEBPA, FLT3, RPTOR
									BRCA2, CD79B, CEBPA, CEBPA, GPR124, MEN1, NF1, PKHD1

試験施設	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
002	28	GBM	44	RB1, TP53		EGFR				ATR, CBL, ESR1, GNAS, LTK, PIK3CG
007	6	GBM	23	NE	PIK3R1			BRCA2, CDKN2A, CDKN2B		PKHD1
007	7	GBM	46	臨床的進行	EGFR					AR, GPR124, LRP1B, NOTCH1, PRKDC
007	8	GBM	70	PD				EGFR		CDKN2A, CDKN2B
001	24	GBM	21	NE		EGFR		CDKN2A, CDKN2B, PTEN		ARID1A, ATM, STK11
007	10	GBM	56	PD	EGFR, PTEN	BRCA2		EGFR		CDKN2A, CDKN2B
001	18	HCC	110	SD*						APC, MLH1, MLL, PLCG1, TSC1
001	23	HCC	21	NE/ND						BAP1, CBL, CBL, FLT1, FLT4, JAK2, MLL, PHLPP2, RICTOR, TSC2
002	22	HCC	109	PD						APC, BRCA2, EPHB4, ERBB4, JAK1, LRP1B, PRKDC, TSC2
002	23	HCC	111	SD	CDKN2A, CTNNB1					

試験施設	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体: 公知の細胞多様体	局所多様体: 可能性のある細胞多様体	再構成: 再構成	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: コピー数多様体: 矢失	局所多様体: 意義不明の多様体
004	2	HCC	25	NE (臨床的進行)	TP53		ABL2		PTEN	ATM, ATM, BRAF, CDH1, FLT3, MTOR, PAX5, PDGFRA
004	11	HCC	37	ND	CTNNB1					ATM, JAK3, KRAS, NF1, PHLPP2, PTCH1
004	10	HCC	15	NE			RB1			APC, CDH20, CDH5, LRP1B, MRE11A, RICTOR
004	12	HCC	14	ND	CTNNB1					CHEK2, DOT1L, ERBB3, MET, NOTCH1, NTRK1, PKHD1
004	16	HCC	36	ND						AURKB, MSH6, NOTCH1, NTRK1, NTRK1, PKHD1, SMO, TSC1
006	6	HCC	105	PR	TP53	ARID1A			CCNE1	ALK, ATM, CEBPA, ERBB4, FGFR3, GPR124, GPR124, MCL1, MLL, MLL, MSH2, PIK3CG, PKHD1, STK11

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成・再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
301 1	HCC	116	SD*	CTNNB1			EGFR		GPR124, MCLL1, MLH1, MYCL1, PKHD1, PRKDC, RPTOR
302 1	HCC	112	SD	TP53					ATM, CDH2, CDH5, DOT1L, FGFR3, GPR124, IDH1, JAK3, KIT, MYCN, NF2, NTRK2, RICTOR, TSC1
004 20	HCC	77	SD	CTNNB1					CEBPA, GNAS, KIT, KIT, MLL, NF1, SRC
002 27	HCC	21	NE/ND						
002 29	HCC	29	NE/ND	TP53	CTNNB1				
008 18	HCC	120	SD		TP53				DDR2, FANCA, MAP2K4, RICTOR EPHA7, FLT1, LRP1B, LRP1B, MSH6, NF1, PTCH1, PTCH1, TSC1

試験 施設 番号	腫瘍 名	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成:再構成	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
006 11	HCC	181	PR*						ABL2, ARID1A, ATR, BRCA1, BRCA2, CEBPA, ERCC2, GPR124, IGF1R, IKZF1, JAK2, MITF, RB1, RICTOR, TP53
006 12	HCC	49	ND	DNMT3A	NF2		MYC	CDKN2A, CDKN2B	BRCA2, CARD11, CDK4, DOT1L, EPHA5, FGFR1, FLT4, IRS2, MDM2, NPM1
006 14	HCC	14	NE/ND						AR, JAK1, KDR
006 15	HCC	100	SD						
009 1	HCC	28	NE		ATM, FANCA			ALK, FGFR4, PDGFRB	
009 4	HCC	34	NE/ND						
009 3	HCC	164	SD*	CTNNB1				BCL6, EPHA7, JAK3, PDGFRB, TSC2	
006 16	HCC	324	SD*		TP53			CDK8, FLT4, GPR124, IGF2R, KIT, PAX5, PKHD1, TNKS2	
201 8	HCC	52	PD						

試験施設	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:コピーナンス	局所多様体:意義不明の多様体
001	28	HCC exp.	102	SD	FGFR1, TP53, TRRAP	BRCA2, IKZF1, NOTCH2				ALK, APC, APCDD1, ARID1A, ASXL1, AURKA, BCL6, BLM, BRCA1, BRIP1, CDC73, CHEK1, CREBBP, CUL4A, CUL4B, EGFR, ERBB4, ERBB4, ERG, FANCM, FAT3, FAT3, FAT3, FGF12, FGF7, FGFR1, FGFR1, GNAQ, GNAS, GNAS, GNAS, GRIN2A, GRIN2A, IGF1R, IL7R, INHBA, JAK1, KDM5A, KDM5C, KEAP1, KIT, KLHL6, LRP1B, LRP1B, LRP1B, LRP1B, MAP2K4, MAP3K13, MLL2, MTOR, MTOR,	

試験設施	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
009	11	HCC exp.	56	SD	FANCM	BACH1, BRCA1, BRCA1			MYC	BLM, CDK4, GATA2, MTOR, PARP1, SF3B1

試験施設	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成多様体	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
002	32	HCC exp.	25	SD	TP53					ATR, BRCA2, CTNNB1, DAXX, GPR124, MLL, PDGFRA, RPTOR
009	12	HCC exp.	8	NE				MYC		
302	6	HCC exp.	82	PD	TP53			TSC2		CREBBP, ERBB4, FAT3, KIT, RB1
301	23	HCC exp.	70	SD	TP53			MCL1		ATM, NF1, PTCH1, SOX10, TET2
001	31	HCC exp.	117	SD*	TP53					ABL1, ERBB2, FAT3, MAP3K1, MET, MET, MET, PRDM1, PRKDC
006	17	HCC exp.	進行中	SD*				MYC, SRC, ZNF217		ATM, MLL2, NOTCH1, NOTCH3
										BRAF, BRCA2, C11orf30, CDK12, CEBPA, FAM123B, FANCA, FAT3, FAT3, FLT3, MLL2, MSH2, MSH6, SH2B3, TET2, UGT1A7
006	18	HCC exp.	進行中	SD*	CTNNB1, TP53	FAM123B		CCNE1		

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成・再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
001 33	HCC exp.	105	SD	FGFR2		MCL1			CDKN2A, MAP3K1, TOP1
001 34	HCC exp.	294	SD*	MTOR, TSC2			MYC, MYST3		BRCA1, DNMT3A, GNAS, MLL, MYCL1, MYCL1, NFE2L2, PRKDC, PTEN, TRRAP
001 32	HCC exp.	48	ND	TP53		ATM	CCND1, FGF19, FGF3, FGF4		ALK, CDKN2C, CTNNB1
009 14	HCC exp.	54	PD						
008 45	HCC exp.	136	SD						
009 19	HCC exp.	53	PD	TP53	ARID2, ARID2, CSF1R				CEBPA, CHUK, KDM5A, LRP1B, MPL, PARP1, SH2B3, TET2, ZNF703

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成・再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
002 37	HCC exp.	SD*	進行中	MSH6, TP53	ATRX, FLT3, NOTCH3, RB1				ARAF, ATR, ATR, AXL, CARD11, CDK6, CIC, EPHB1, FANCM, FAT3, FLT1, FLT4, IKZF1, KDR, MAP2K1, MAP2K2, MEF2B, MLL2, NF1, NF1, NKX2-1, NOTCH1, NSD1, NTRK2, PAK7, PAK7, PARP3, PARP4, PDGFRA, PDGFRA, PRKDC, PRKDC, RB1, RUNX1T1, RUNX1T1, SMARCA4, SPEN, SPOP, TSC1
301 24	HCC exp.	112	SD	ATM, CTNNB1					KDM5C, PARP2, PARP4, PARP4, PARP4, PRKDC, RAD50
001 35	HCC exp.	114	SD	PIK3CA					BRCA1, CCND1, MLL, NOTCH3, PTCH1, PTCH1

試験 施設 番号	腫瘍 名	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成・再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
401 10	HCC exp.	進行中	SD*						
003 20	HCC exp.	45	ND						
006 19	HCC exp.	144又は 222	SD						
401 11	HCC exp.	133	SD						
002 36	HCC exp.	進行中	SD	ERBB4, TP53, TP53	FANCA	KDR, KIT, PDGFRA, RICTOR	BRCA1, KDM5A, KDM5A, MSH6, NOTCH2		
002 38	HCC exp.	進行中	NE						
001 36	HCC exp.	47	ND	CTNNB1		MYC	FANCE, FAT3, MAP3K1, MAP3K1, NTRK2, NUP93, NUP93		
006 20	HCC exp.	進行中	PR*	AKT1, CTNNB1, KRAS	ASXL1		ATRX, BRCA1, CREBBP, CTNNB1, GPR124, IGF1R, LRP1B, MAP3K13, MITF, MSH2, NTRK2, SETD2, TNFAIP3, ZNF217	CDKN2A	

試験設施 患者番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成:再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
002 39	HCC exp.	28	NE	TP53	ATM		CCND1, FGF19, FGF3, FGF4		APC, ATM, CARD11, GRIN2A, LRP1B, PARP4
402 6	HCC exp.	36	NE	DNMT3A, MSH6, PTEN, TP53	PTEN		CCND1, FGF19, FGF3, FGF4		AKT2, ERBB3, FAT3, FGFR4, FIP1L1, GNAS, IGF2, IRS2, NF1, NTRK2, PRKDC, RAD51L3, TRRAP
002 25	MM	21	NE						
003 1	MM	35	PD						
201 3	MM	76	PD	TP53					
202 1	MM	66	SD	KRAS					
301 4	MM	90	SD						
301 3	MM	127	SD	KRAS					

試験施設	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成・再構成多様体	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
301	8	MM	348	SD						CDH20, CDH20, CDH5, CDH5, IDH1, IDH1, PKHD1, PRKDC, PRKDC
301	9	MM	43	PD	BRAF					CDKN2A, INHBA, LTK, MET, PKHD1, RET, RET, SMARCA4, TSC1
008	10	MM	12	NE						
301	12	MM	46	SD	BRAF					CBL, CDKN2C, HSP90AA1, LRP1B, SMARCA4
301	13	MM	48	PD						
008	14	MM	28	NE						
202	3	MM	42	PD	KRAS	DNMT3A				MCL1, NOTCH1
202	4	MM	7	NE	PTPN11					ATM, EPHB4, LRP6, MYCN
008	16	NET	進行中	PR*						
008	21	NET	174	PR*						
008	22	NET	174	SD*						
008	27	NET	444	SD*						
008	24	NET	262	SD*						ALK, CEBPA, IDH1

試験施設	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
008	23	NET	21	NE						ARID1A, ARID1A, ATM, ESR1, JAK3, NTRK1, PRKDC, SMO
008	25	NET	進行中	SD*						JUN, MSH6, SMO
001	25	NET	127	SD*						
401	2	NET	進行中	SD*						
001	26	NET	319	SD*						
008	32	NET	進行中	SD*						
008	31	NET	進行中	SD*						
004	24	NET	17	NE	EPHA7, PTEN	MEN1, SMARCA4	AURKB			FLT4, GNAS, TSC2
004	25	NET	進行中	SD*						
008	35	NET	252	SD*						
008	34	NET	420	SD						
401	4	NET	7	NE						
401	5	NET	423	SD						
401	6	NET	115	SD*	CDKN2A, FGFR1					AR, GPR124

試験 設 施	患者 番 号	腫 瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成:再構成 細胞 多様体	コピ一数多様体: 増幅	コピ一数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
008	36	NET	進行中	SD*						ALK, AR, ARID1A, FOXP4, GNAS, KDM6A, KDM6A
009	9	NET	50	NE						
008	17	NET	進行中	SD*						
008	37	NET	進行中	SD*						
001	29	NET exp.	77	SD						
009	10	NET exp.	86	NE						
002	33	NET exp.	119	SD						
008	40	NET exp.	200	SD*						
009	13	NET exp.	進行中	SD*						
201	10	NET exp.	56	PD						
008	42	NET exp.	51	SD						
008	44	NET exp.	275	SD						

試験設施	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成多様体	コピー一数多様体:増幅	コピー一数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
008	39	NET exp.	245	SD*						
401	9	NET exp.	42	SD						
003	19	NET exp.	55	SD						
009	15	NET exp.	15	ND						
008	49	NET exp.	進行中	SD*						
008	52	NET exp.	進行中	SD						
008	43	NET exp.	進行中	SD*						
008	48	NET exp.	245	SD*						
008	47	NET exp.	33	ND						
008	51	NET exp.	進行中	SD*						
008	50	NET exp.	368	SD*						
008	46	NET exp.	進行中	SD*						

試験設施	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
002	35	NET exp.	106	SD						
009	18	NET exp.	180	SD						
008	53	NET exp.	進行中	SD*						
301	7	NSCL+	299	PR*	TP53	STK11	EGFR	AKT1, AR, ARID1A, BRCA2, CARD11, CDKN2A, CDKN2A, DDR2, EPHA6, FBXW7, FBXW7, FGFR2, FLT4, INHBA, JAK3, KIT, LRP1B, LRP6, NTRK1, PDGFRB, RICTOR, SMARCA4, SUFU, TBX22, TNFAIP3, TOP1, TSC2	NKX2-1	AR, ATM, ATM, HSP90AA1, IGF2R, IKBKE, KIT, LRP1B, LRP1B, LRP1B, RUNX1, STK11
302	2	NSCL+	55	ND	KRAS, STK11, TP53	ATM				

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成:再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	コピー数多様体: 局所多様体: 意義不明の多様体
002 20	NSCLC	24	ND (臨床的 進行)	EGFR, EGFR			EGFR, MYC	CDKN2A, CDKN2B	AKT2, ERBB3, GPR124, IDH1, INSR, LTK, TP53
002 21	NSCLC	164	SD*		TNFAIP3		BCL2L1, CCND1	CARD11, CDH20, FGFR1, GPR124, IGF2R, KIT, KIT, LRP1B, MLL, NF1, RARA, RET	
004 5	NSCLC	155	SD*						ATM, FLT1, LRP1B, NF1, RARA, TOP1
004 6	NSCLC	56	SD	KRAS					CEBPA, EPHA7, GNAS, LRP1B, MAP2K2, PKHD1, PRKDC
004 8	NSCLC	28	NE	TP53					ATR, DOT1L, EPHA6, EPHB1, EPHB1, ERBB3, JAK3, MYC, NOTCH1, NTRK1, PRKDC, PRKDC, RET
004 14	NSCLC	60	PD	CDKN2A					

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成・再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
006 3	NSCLC	83	SD	TP53	APC	BRCA1	NKX2-1		ATM, EPHB6, GPR124, GUCY1A2, LRP1B, PIK3CG, PLCG1, SMO, TNFAIP3
006 2	NSCLC	26	NE	TP53				SMAD4	ATM, ATM, ERBB4, FANCA, KIT, MLL, MLL, MUTYH, MYC, NKX2-1, TSC2
006 5	NSCLC	28	NE	MAP2K1			ERBB2		CEBPA, FANCA, FLT4, GUCY1A2, KIT, LTK, MAP2K2, NTRK1, PKHD1, PKHD1, TET2
006 8	NSCLC	22	NE	EGFR			MDM2		APC, ATM, ATM, FLT4, IRS2, KIT, PKHD1, TNFAIP3
006 7	NSCLC	126	SD	ERBB2					ATM, FLT4, MEN1, MLL, NKX2-1, NKX2-1, PIK3R1, TSC2, USP9X
006 4	NSCLC	70	ND	VHL					BAP1, CEBPA, KDR, PRKDC, PTCH1, TGFB2

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成・再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
006 9	NSCLC	120	SD	TP53	DNMT3A				AKT3, ALK, ALK, AR, CBL, CRKL, EPHA3, EPHA5, EPHB1, EPHB6, EPHB6, FLT1, GNAS, LRP1B, LRP1B, MET, MTOR, NFL, NTRK1, NTRK2, PDGFRB, SMO, TET2, TSC2
006 10	NSCLC	28	NE	KRAS, TP53			KRAS, MCL1, SRC		APC, ATM, BCL2L2, BRCA1, CD79B, CDK6, EPHA7, GNAS, KIT, LRP1B, MITF, NKX2-1, NOTCH1, NTRK1, PDGFRA, SMAD4
201 4	NSCLC	69	SD	TP53	PTEN		FGFR1, PIK3CA, SOX2		ARID1A, ATM, FGFR1, FLT4, KIT, LRP1B, LRP1B, MSH2, NOTCH1, NTRK3, PHLPP2, PRKDC, RAF1, SMARCA4

試験施設	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成	コピー一数多様体:増幅	コピー一数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
201	5	NSCLC	229	SD*	TP53	SMARCA4				ALK, ARID1A, ATR, CEBPA, FLT1, GNAS, GUCY1A2, IDH1, KIT, MLL, MSH2, NF2, NTRK1, PIK3CG, PKHD1, PTPRD, SMARCA4
301	5	NSCLC	170	SD		TP53				EPHA5, EPHB6, ERG, KIT, NF1
201	6	NSCLC	8	NE		PIK3CA, PIK3CA, PTEN, TP53, TP53				ATM, ATM, ATM, ATM, EPHA5, EPHA5, FANCA, FANCA, PIK3CG, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R1, PIKHD1, PIKHD1, PTCH2, PTCH2, USP9X, USP9X
004	17	NSCLC	35	NE					MCL1	APC, CARD11, CARD11, FANCA, HSP90AA1, KDM6A
008	3	NSCLC	76	NE	BRAF, CDKN2A, TP53					APC, BRCA2, IGF2R, MLL, MSH2, MSH2, SMO

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成:再構成	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の 多様体
008 2	NSCLC	28	NE			ERG		TP53	ATM, AURKB, IDH1, MLL, PRKDC, ABL2, ATM, EPHA5, EPHB6, FGFR1, FGFR2, GNAS, IGF2R, LRP1B, MET, MLL, MLL, MLL, MTOR, PIK3CG, PKHD1, PRKDC, TGFBR2
201 7	NSCLC	19	ND	ARID1A	ARID1A		MCL1, PIK3CA, RICTOR, SOX2		
301 6	NSCLC	58	SD						
008 12	NSCLC	140	SD*	TP53	PTEN, RB1				FLT4, HSP90AA1, JAK2, KIT, PAK3, PKHD1, RB1, STAT3

表3. 2014年のFoundation Medicineカスタムアーティファクトデータベースを使用して

検出された多様体

【表8】

試験施設	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	再構成・再構成	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
002	030	乳癌	86	PD	CDKN2A, ESR1, MLH1, PIK3CA, PTEN				ARID1A, BRCA2, CEBPA, FLT4
008	026	乳癌	245	SD	PIK3CA				ALK, BRCA2, CHEK2, ESR1, FLT4, MDM4, NKX2-1, PIK3CA, PRKDC
008	028	乳癌	77	SD					ATR, ESR1, LRP1B, TSC2
008	033	乳癌	42	PD	TP53				CCND1
008	038	乳癌	56	SD					ATM, EPHA5, GNAS, GNAS, PHLPP2
009	006	乳癌	26	SD	ESR1				CCND1
009	007	乳癌	23	PD					AR, GPR124, GPR124, GPR124, IKBKE, MAP2K4, NTRK1, PKHD1, RICTOR
									MCL1, MYC, MYCL1
									KDR, LTK, SMAD4

試験設施	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
201 009	乳癌	36	NE	TP53	ARID1A			CCND1, ESR1, IKBKE, MCL1, MDM4, MYC, RICTOR		AURKB, CDH5, EPHB4, RICTOR
301 018	乳癌	65	PR	PIK3CA, PIK3CA, TP53				FGFR1, IGF1R, PIK3CA		FGFR1, FGFR2, FGFR2, IDH1, JAK1, MET, NOTCH1, RICTOR, TET2
301 019	乳癌	56	SD		BRCA1			MYC	CDKN2A, CDKN2B	EPHA7, PRKDC
301 020	乳癌	63	SD	ERBB2, ESR1	CDH1					DNMT3A, DOT1L
301 021	乳癌	85	SD	AKT1				CCND1		AR, NF1, TNKS
302 004	乳癌	56	PD	PIK3CA, PTEN, TP53				CCND1, FGFR1		MTF, SMO
402 001	乳癌	12	NE		ATM, ESR1					BAP1, CDH5, DPYD, MYCN, PIK3R1, PRKDC
402 002	乳癌	146	SD					CCND1, MYC		BRCA2, CTNNB1, EPHB1, GNAS, MET, RARA, TNFAIP3

試験設施	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成	コピ一数多様体:増幅	コピ一数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
402	003	乳癌	384	PR	FGFR1, PIK3CA	PTPRD				ATM, CDKN2A, ESR1, PIK3CA
402	004	乳癌	157	SD	KRAS					AR, ATM, CDH20, PKHD1, TGFBR2, VHL
002	031	DLBCL	406	NE						CBL, CDKN2A, FLT3, HRAS, JAK3
003	002	DLBCL	83	PR	MAP2K1, TP53	TNFAIP3				APC, AR, CCND3, EPHB1, GPR124, RAF1, SOX10
003	003	DLBCL	198	PR						TSC1
003	005	DLBCL	44	PD						CDKN2A, CDKN2B
003	006	DLBCL	35	ND						BRCA2, CEBPA, FLT4, IGF1R, PLCG1, SOX10
003	007	DLBCL	78	PR						
003	009	DLBCL	41	PD		TNFAIP3				JAK2
003	010	DLBCL	33	NE						BRCA1, BRCA2, CCND3, CEBPA, CHEK2, EPHB4, EPHB6, IKZF1, PTPRD, RB1, TNKS, TNKS2

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成・再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
003 013	DLBCL	14	PD	EZH2			AR		ATM, EPHB6, MLH1, NPM1, PTCH2, TNKS2
003 014	DLBCL	63	SD						
003 015	DLBCL	10	PD						
003 017	DLBCL	10	PD						
003 018	DLBCL	35	ND						
008 030	DLBCL	37	ND	IDH2			CDKN2A, CDKN2B	CD79B, MAP2K2, TSC1	
009 008	DLBCL	27	PD	PAX5			JAK2		ATR, BCL2L1, BCL6, CD79B, EPHA7, EPHA7, JAK1, LRP1B, MCL1, TSC1
010 001	DLBCL	14	PD	BRAF, CDKN2A, TP53					BCL2, LRP1B, MDM2, PAK3, PKHD1
010 002	DLBCL	105	PR						AKT1, AKT1, ATR, ERBB3, FLT1, NTRK3, NTRK3
010 003	DLBCL	58	PD	EPHB6	TP53				CEBPA, LRP1B
010 004	DLBCL	122	SD						
010 005	DLBCL	87	PD	BCL6, NOTCH1, PTEN,	EGFR, FGFR3, LRP1B,		MSH6	ABL2, ABL2, AKT1, ATR, AURKA, AURKA, BRCA1,	

試験設施	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の体細胞多様体	局所多様体:可能性のある体細胞多様体	再構成:再構成	コピ一数多様体:増幅	コピ一数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
				TP53, TP53 PTPRD						CBL, CD79A, CDH2, CDH2, CDH5, DOT1L, EPHA7, EPHB1, EPHB6, FGFR1, FGFR1, FGFR3, FGFR3, GNAS, GUCY1A2, GUCY1A2, HSP90AA1, HSP90AA1, IGF1R, INHBA, JAK2, JAK3, LRP1B, MDM2, MDM2, MDM2, MEN1, MRE11A, MYC, MYC, MYC, NF1, NOTCH1, PDGFRA, PDGFRB, PKHD1, PKHD1, PLCG1, PRKDC, PTPN11, RICTOR, RPTOR, RPTOR, SMARCA4, SUFU, TET2, TP53, TSC1, TSC2

10

20

30

40

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成・再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
202 005	DLBCL	24	PD	KIT, TP53	ARID1A, TNFAIP3		JAK2		BRCA1, ERBB2, GNAQ, MCL1, PIK3CG
202 006	DLBCL	18	PD	EZH2	ARID1A		CDK6, JAK2		MSH2, NOTCH1
301 010	DLBCL	79	SD	EZH2	TSC1				ALK, BCL2, BCL2, BCL2, GNAS, IGF2R, IRS2, IRS2, MAP2K1, NTRK3, TGFBFR2
301 016	DLBCL	23	SD						BRCA2, EPHA5, GNAS, HSP90AA1, INSR, NF1, PKHD1, SMARCA4
401 003	DLBCL	35	ND	CDKN2A, TP53					ARID1A, CD79B, CEBPA, EPHA5, EPHA5, HSP90AA1, IGF1R, MLH1, NTRK1, SMO, TSC1
401 007	DLBCL	74	SD	FBXW7, TP53	RB1				ABL2, CHEK1, ESR1, FLT1, MLL, MUTYH, TSC1
401 008	DLBCL	56	PD	APC, DNMT3A, TNKS, TP53			FBXW7		APC, IGF2R, MLH1, MSH6

試験設施番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成・再構成多様体	コピー数増幅	コピー数多様体:コピーナンス欠失	コピー数多様体:意義不明の多様体
402 005	DLBCL	57	PD	CDKN2A, PIK3CA, TP53	NF1	FGFR3		CD79A, CEBPA, EPHB4, JAK2, MSH6, PAX5, PKHD1	
001 020	GBM	128	非進行性	BRAF, NF1, PTEN				EPHA6	
001 022	GBM	136	非進行性	BRAF, NF1, PTEN				ARID1A	
001 024	GBM	21	非進行性		EGFR	EGFR	CDKN2A, CDKN2B, PTEN	ATR, CBL, ESR1, GNAS, LTK, PIK3CG	
002 028	GBM	44	PD	RB1, TP53	EGFR	EGFR		PIK3CG, PIK3R1, RAF1, TSC2	
007 001	GBM	62	PD		RB1	EGFR		CDKN2A, CDKN2B	ATR, CDH5, LRP1B, PDGFRA
007 002	GBM	22	進行性			EGFR		CDKN2A, CDKN2B	AR, BCL2A1, EGFR, FLT3
007 003	GBM	82	PD			EGFR		CDKN2A, CDKN2B	CEBPA, FLT3, RPTOR
007 004	GBM	41	非進行性	EGFR, EGFR				PTEN	

試験設施番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
007 005	GBM	56	非進行性	FGFR1, PKHD1				CDKN2A, CDKN2B	BRCA2, CD79B, CEBPA, CEBPA, GPR124, MEN1, NFL, PKHD1
007 006	GBM	23	非進行性		PIK3R1			BRCA2, CDKN2A, CDKN2B	PKHD1
007 007	GBM	46	非進行性	EGFR			EGFR	CDKN2A, CDKN2B	AR, GPR124, LRP1B, NOTCH1, PRKDC
007 008	GBM	70	非進行性						
007 010	GBM	56	PD	EGFR, PTEN	BRCA2		EGFR	CDKN2A, CDKN2B	MLH1, MLL, PLCG1, TSC1
001 018	HCC	110	SD						
001 023	HCC	21	NE/ND						BAP1, CBL, CBL, FLT4, JAK2, MLL, PHLPP2, RICTOR, TSC2
002 022	HCC	109	PD						
002 023	HCC	112	SD	CDKN2A, CTNNB1					APC, BRCA2, EPHB4, ERBB4, JAK1, LRP1B, PRKDC, TSC2
002 027	HCC	21	NE/ND						

試験 施設 番号	腫瘍 名	試験を 受けた 日数	最良 総効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成:再構成 細胞	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
002 029	HCC	29	NE/ND	TP53	CTNNB1				DDR2, FANCA, MAP2K4, RICTOR
004 002	HCC	25	NE (臨床 的進行)	TP53		ABL2			BRAF, CDH1, MTOR, PAX5, PDGFRA
004 010	HCC	15	NE			RB1			CDH20, CDH5, LRP1B, MRE11A, RICTOR
004 011	HCC	37	ND	CTNNB1					KRAS, NF1, PHLPP2
004 012	HCC	14	ND	CTNNB1					CHEK2, DOT1L, ERBB3, NOTCH1, NTRK1, PKHD1
004 016	HCC	36	ND						AURKB, MSH6, NOTCH1, NTRK1, NTRK1, PKHD1
004 020	HCC	77	SD	CTNNB1					SMO, TSC1
006 006	HCC	105	PR	TP53	ARID1A	CCNE1			CEBPA, GNAS, KIT, MLL, NF1, SRC
									ALK, ATM, CEBPA, ERBB4, FGFR3, GPR124, GPR124, MCL1, MLL, MLL, MSH2, PIK3CG, PKHD1, STK11

試験設施	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成多様体	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
006	011	HCC	181	PR						ABL2, ARID1A, ATR, BRCA1, BRCA2, CEBPA, ERCC2, GPR124, IGF1R, IKZF1, JAK2, MITF, RB1, RICTOR, TP53
006	012	HCC	49	ND	DNNMT3A	NF2				CDKN2A, CDKN2B, BRCA2, CARD11, CDK4, DOT1L, EPHA5, FGFR1, FLT4, IRS2, MDM2, NPM1
006	014	HCC	14	NE						AR, JAK1, KDR
006	015	HCC	103	SD						
006	016	HCC	324	SD		TP53				CDK8, FLT4, GPR124, IGF2R, PAX5, PKHD1, TNKS2
008	018	HCC	120	SD			TP53			EPHA7, FLT1, LRP1B, LRP1B, MSH6, NF1, PTCH1, PTCH1, TSC1
009	001	HCC	28	NE			ATM, FANCA			ALK, FGFR4

試験施設	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
009	003	HCC	164	SD	CTNNB1					BCL6, EPHA7, JAK3, TSC2
009	004	HCC	34	NE/ND						
201	008	HCC	52	PD						
301	001	HCC	117	SD	CTNNB1		EGFR			GPR124, MCLL1, MLH1, MYCLL1, PKHD1, PRKDC, RPTOR
302	001	HCC	112	SD						CDH2, CDH5, DOT1L, FGFR3, GPR124, MYCN, NF2, NTRK2, RICTOR, TSC1
001	028	HCC exp.	74	SD	FGFR1, TP53, TRRAP	BRCA2, IKZF1, NOTCH2				ALK, APC, APCDD1, ARID1A, ASXL1, AURKA, BCL6, BLM, BRCA1, BRIP1, CDC73, CHEK1, CREBBP, CUL4A, CUL4B, EGFR, ERBB4, ERBB4, ERG, FANCM, FAT3, FAT3, FAT3, FGF12, FGF7,

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成・再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
									FGFR1, FGFR1, GNAQ, GNAS, GNAS, GNAS, GRIN2A, GRIN2A, IGF1R, IL7R, INHBA, JAK1, KDM5A, KDM5C, KEAP1, KIT, KLHL6, LRP1B, LRP1B, LRP1B, LRP1B, MAP2K4, MAP3K13, MLL2, MTOR, MTOR, MYST3, NOTCH1, NOTCH1, NOTCH1, NOTCH3, NOTCH3, NOTCH4, NOTCH4, NOTCH4, NOTCH4, NTRK2, NTRK2, NTRK2, NTRK2, PAK7, PAK7, PAK7, PDGFRB, PIK3CG, PIK3CG, PIK3CG, PIK3R2, PNRC1, PRKDC, PTCH1,

試験設施	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成多様体	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
001	031	HCC exp.	117	SD	TP53					RAD51C, RPA1, RPTOR, RUNX1T1, RUNX1T1, SH2B3, SMO, SMO, SYK, TGFBR2, TIPARP, TOP1, TRRAP, TSHR
001	032	HCC exp.	49	NE	TP53		ATM	CCND1, FGF19, FGF3, FGF4		ABL1, ERBB2, FAT3, MAP3K1, MET, MET, MET, PRDM1, PRKDC
001	033	HCC exp.	106	SD	FGFR2		MCL1			ALK, CDKN2C, CTNNB1
001	034	HCC exp.	279	SD	MTOR, TSC2		MYC, MYST3			CDKN2A, MAP3K1, TOP1
001	035	HCC exp.	114	SD	PIK3CA					BRCA1, DNMT3A, GNAS, MLL, MYCL1, MYCL1, NFE2L2, PRKDC, PTEN, TRRAP
										BRCAl, CCND1, MLI, NOTCH3, PTCH1, PTCH1

試験 施設 番号	腫瘍 名	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成・再構成 成	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	コピー数多様体: 局所多様体: 意義不明の多様体
001 036	HCC exp.	48	ND	CTNNB1			MYC		FANCE, FAT3, MAP3K1, MAP3K1, NTRK2, NUP93, NUP93
002 032	HCC exp.	26	SD	TP53			MYC		ATR, BRCA2, CTNNB1, DAXX, GPR124, MLL, PDGFRA, RPTOR
002 036	HCC exp.	57	SD	ERBB4, TP53, TP53			FANCA	KDR, KIT, PDGFRA, RICTOR	BRCAI, KDM5A, KDM5A, MSH6, NOTCH2
002 037	HCC exp.	203	SD	MSH6, TP53	ATRX, FLT3, NOTCH3, RB1				ARAF, ATR, ATR, AXL, CARD11, CDK6, CIC, EPHB1, FANCM, FAT3, FLT1, FLT4, IKZF1, KDR, MAP2K1, MAP2K2, MEF2B, MLL2, NF1, NF1, NKX2-1, NOTCH1, NSD1, NTRK2, PAK7, PAK7, PARP3, PARP4, PDGFRA, PDGFRA, PRKDC, PRKDC

試験施設	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
002	038	HCC	314	SD						RB1, RUNX1T1, RUNX1T1, SMARCA4, SPEN, SPOP, TSC1
002	039	HCC exp.	29	NE	TP53	ATM	CCND1, FGF19, FGF3, FGF4			APC, ATM, CARD11, GRIN2A, LRP1B, PARP4
003	020	HCC exp.	45	ND						
006	017	HCC exp.	393	PD						
006	018	HCC exp.	390	SD	CTNNB1, TP53	FAM123B	MYC, SRC, ZNF217			ATM, MLL2, NOTCH1, NOTCH3
006	019	HCC exp.	309	SD			CCNE1			BRAF, BRCA2, C11orf30, CDK12, CEBPA, FAM123B, FANCA, FAT3, FAT3, FLT3, MLL2, MSH2, MSH6, SH2B3, TET2, UGT1A7

試験施設	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
006	020	HCC exp.	進行中	PR	AKT1, CTNNB1, KRAS	ASXL1			CDKN2A	ATRX, BRCA1, CREBBP, CTNNNA1, GPR124, IGF1R, LRP1B, MAP3K13, MTF, MSH2, NTRK2, SETD2, TNFAIP3, ZNF217
008	045	HCC exp.		SD						
009	011	HCC exp.	56	PD	FANCM	BACH1, BRCA1, BRCA1		MYC		BLM, CDK4, GATA2, MTOR, PARP1, SF3B1
009	012	HCC exp.	8	NE						
009	014	HCC exp.	56	PD						
009	019	HCC exp.	56	PD	TP53	ARID2, ARID2, CSF1R				CEBPA, CHUK, KDM5A, LRP1B, MPL, PARP1, SH2B3, TET2, ZNF703
301	023	HCC exp.	70	SD	TP53			MCL1		ATM, NF1, PTCH1, SOX10, TET2

試験 施設 番号	腫瘍 場所	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成:再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
301 024	HCC exp.	113	SD	ATM, CTNNB1					KDM5C, PARP2, PARP4, PARP4, PARP4, PRKDC, RAD50
302 006	HCC exp.	82	SD	TP53					TSC2 CREBBP, ERBB4, FAT3, KIT, RB1
401 010	HCC exp.	337	SD						
401 011	HCC exp.	134	SD						AR, FAT3, INHBA, NOTCH2, RPTOR, ZNF703
402 006	HCC exp.	36	NE	DNMT3A, MSH6, PTEN, TP53	PTEN	CCND1, FGF19, FGF3, FGF4			AKT2, ERBB3, FAT3, FGFR4, FIP1L1, GNAS, IGF2, IRS2, NF1, NTRK2, PRKDC, RAD51L3, TRRAP
002 025	MM	21	ND						
003 001	MM	35	PD						
008 010	MM	12	PD						
008 014	MM	28	NE						
201 003	MM	76	PD	TP53					FGFR3, FGFR3, PTPRD, PTPRD, PTPRD

試験 設 施 番 号	腫 瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成:再構成 多様体	コピ一数多様体: 増幅	コピ一数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
202 001	MM	66	SD	KRAS					AURKB, BCL6, CDH20, LRP1B, LRP1B, TET2
202 003	MM	42	PD	KRAS	DNMT3A				MCL1, NOTCH1
202 004	MM	7	PD	PTPN11			BRAF	RB1	EPHB4, LRP6, MYCN
301 003	MM	127	SD	KRAS					ATR, CHEK2, DDR2, EPHB1, IKBKE, KIT
301 004	MM	90	SD						
301 008	MM	348	PD						CDH20, CDH20, CDH5, CDH5, PKHD1, PKHD1, PRKDC, PRKDC
301 009	MM	43	PD	BRAF					CDKN2A, INHBA, LTK, PKHD1, RET, RET, SMARCA4, TSC1
301 012	MM	46	SD	BRAF					CBL, CDKN2C, HSP90AA1, LRP1B, SMARCA4
301 013	MM	48	PD						
001 025	NET	127	SD						IKBKE
001 026	NET	319	SD						

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	再構成;再構成 多様体	コピ一数多様体; 増幅	コピ一数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
004 024	NET	17	NE	EPHA7, PTEN	MEN1, SMARCA4	AURKB	FLT4, GNAS, TSC2
004 025	NET	進行中	SD				
008 016	NET	784	SD				
008 017	NET	進行中	SD				
008 021	NET	539	PR				
008 022	NET	603	SD				
008 023	NET	21	NE				
008 024	NET	262	SD				
008 025	NET	進行中	SD				
008 027	NET	443	SD				
008 031	NET	673	SD				
008 032	NET	進行中	SD				
008 034	NET	420	SD				
008 035	NET	252	SD				
008 036	NET	進行中	SD				ALK, AR, ARID1A, FOXP4, GNAS, KDM6A, KDM6A

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成;再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
008 037	NET	進行中	SD						
009 009	NET	50	NE						
401 002	NET	進行中	SD						JUN, MSH6, SMO
401 004	NET	7	NE						
401 005	NET	423	SD						
401 006	NET	115	SD	CDKN2A, FGFR1					AR, GPR124
001 029	NET exp.	77	SD						
002 033	NET exp.	119	SD						
002 035	NET exp.	106	SD						
003 019	NET exp.	56	PD						
008 039	NET exp.	245	SD						
008 040	NET exp.	200	SD						
008 042	NET exp.	51	SD						
008 043	NET exp.	進行中	SD						

試験設施	患者番号	重場	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体: 公知の細胞多様体	局所多様体: 可能性のある細胞多様体	再構成: 再構成	コピー一数多様体: 増幅	コピー一数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
008	044	NET exp.	278	SD						
008	046	NET exp.		進行中	SD					
008	047	NET exp.	35	ND						
008	048	NET exp.	265	SD						
008	049	NET exp.		進行中	SD					
008	050	NET exp.	368	SD						
008	051	NET exp.		進行中	SD					
008	052	NET exp.		進行中	SD					
008	053	NET exp.	253	SD						
009	010	NET exp.	86	NE						
009	013	NET exp.		進行中	PR					
009	015	NET exp.	15	ND						

試験設施	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成多様体	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体	
009	018	NET exp.	180	SD							
201	010	NET exp.	56	PD							
401	009	NET exp.	42	SD							
301	007	NSCLC+	299	PR	STK11	EGFR	AKT1, AR, ARID1A, BRCA2, CARD11, CDKN2A, CDKN2A, DDR2, EPHA6, FBXW7, FBXW7, FGFR2, FLT4, INHBA, JAK3, LRP1B, LRP6, NTRK1, PDGFRB, RICTOR, SMARCA4, SUFU, TBX22, TNFAIP3, TOP1, TSC2				
302	002	NSCLC+	55	PD	KRAS, STK11, TP53	ATM	NKX2-1	AR, ATM, HSP90AA1, IGF2R, IKBKE, LRP1B, LRP1B, LRP1B, STK11			

試験設施	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成・再構成	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
002 020	NSCLC	24	NE	EGFR, EGFR				EGFR, MYC	CDKN2A, CDKN2B	AKT2, ERBB3, GPR124, INSR, LTK, TP53
002 021	NSCLC	164	SD		TNFAIP3		BCL2L1, CCND1			CARD11, CDH20, FGFR1, GPR124, IGF2R, KIT, LRP1B, MLL, NF1, RARA
004 005	NSCLC	155	SD							EPHA5, ERBB3, FLT3, GPR124, HOXA3, JAK3, KDR, NOTCH1, PRKDC
004 006	NSCLC	56	SD	KRAS						FLT1, LRP1B, RARA, TOP1
004 008	NSCLC	28	ND	TP53						CEBPA, EPHA7, GNAS, LRP1B, MAP2K2, PKHD1, PRKDC
004 014	NSCLC	60	PD	CDKN2A						ATR, DOT1L, EPHA6, EPHB1, EPHB1, ERBB3, JAK3, MYC, NOTCH1, NTRK1, PRKDC, PRKDC, RET

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 局所多様体: 公知の 体細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 体細胞 多様体	再構成・再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
004 017	NSCLC	35	ND				MCL1		APC, CARD11, CARD11, FANCA, HSP90AA1, KDM6A
006 002	NSCLC	26	NE	TP53			ERBB2	SMAD4	ATM, ERBB4, FANCA, KIT, MLL, MLL, MUTYH, MYC, NKX2-1, TSC2
006 003	NSCLC	83	SD	TP53	APC	BRCA1	NKX2-1		ATM, EPHB6, GPR124, GUCY1A2, LRP1B, PIK3CG, PLCG1, SMO, TNFAIP3
006 004	NSCLC	70	SD	VHL					BAP1, CEBPA, KDR, PRKDC, TGFBR2
006 005	NSCLC	28	NE	MAP2K1					CEBPA, FANCA, FLT4, GUCY1A2, LTK, MAP2K2, NTRK1, PKHD1, PKHD1, TET2
006 007	NSCLC	126	SD	ERBB2					ATM, FLT4, MLL, NKX2-1, NKX2-1, PIK3R1, TSC2, USP9X

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 局所多様体: 可能性的 ある 細胞 多様体	再構成・再構成 多様体	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
006 008	NSCLC	22	NE	EGFR		MDM2		APC, ATM, FLT4, IRS2, PKHD1, TNFAIP3
006 009	NSCLC	120	SD	TP53	DNMT3A			AKT3, ALK, ALK, AR, CBL, CRKL, EPHA3, EPHA5, EPHB1, EPHB6, EPHB6, FLT1, GNAS, LRP1B, LRP1B, MTOR, NF1, NTRK1, NTRK2, PDGFRB, SMO, TET2, TSC2
006 010	NSCLC	28	NE	KRAS, TP53		KRAS, MCL1, SRC		APC, BCL2L2, BRCA1, CD79B, CDK6, EPHA7, GNAS, LRP1B, MITF, NKX2-1, NOTCH1, NTRK1, PDGFRA, SMAD4
008 002	NSCLC	28	PD			ERG	TP53	AURKB, MLL, PRKDC
008 003	NSCLC	76	ND	BRAF, CDKN2A, TP53				APC, BRCA2, IGF2R, MLL, MSH2, SMO

試験設施	患者番号	腫瘍	試験を受けた日数	最良総合効果	局所多様体:公知の細胞多様体	局所多様体:可能性のある細胞多様体	再構成:再構成多様体	コピー数多様体:増幅	コピー数多様体:欠失	局所多様体:意義不明の多様体
008	012	NSCLC	140	SD	TP53	PTEN, RB1				FLT4, HSP90AA1, JAK2, PAK3, PKHD1, RB1, STAT3
201	004	NSCLC	69	SD		PTEN		FGFR1, PIK3CA, SOX2		ARID1A, FGFR1, FLT4, LRP1B, LRP1B, MSH2, NOTCH1, NTRK3, PHLPP2, PRKDC, RAF1, SMARCA4
201	005	NSCLC	229	SD	TP53	SMARCA 4				ALK, ARID1A, ATR, CEBPA, FLT1, GNAS, GUCY1A2, MLI, MSH2, NF2, NTRK1, PIK3CG, PKHD1, PTPRD, SMARCA4
201	006	NSCLC	8	ND		PIK3CA, PIK3CA, PTEN, TP53, TP53		MET		EPHA5, EPHA5, FANCA, FANCA, PIK3CG, PIK3CG, PIK3R1, PIK3R1, PKHD1, PKHD1, PTCH2, PTCH2, USP9X, USP9X

試験 施設 番号	腫瘍	試験を 受けた 日数	最良 総合効果	局所多様体: 公知の 細胞 多様体	局所多様体: 可能性の ある 細胞 多様体	再構成:再構成	コピー数多様体: 増幅	コピー数多様体: 欠失	局所多様体: 意義不明の多様体
201 007	NSCLC	19	ND	ARID1A	ARID1A		MCL1, PIK3CA, RICTOR, SOX2		ABL2, ATM, EPHA5, EPHB6, FGFR1, FGFR2, GNAS, IGF2R, LRP1B, MET, MLL, MLL, MLL, MTOR, PIK3CG, PKHD1, PRKDC, TGFBR2
301 005	NSCLC	170	SD		TP53				EPHA5, EPHB6, ERG, NF1
301 006	NSCLC	58	NE						

表2及び表3に見られる通り、化合物1による治療時に腫瘍応答(PR又はSD)を示す特定の患者では、1つ以上の遺伝子中に多様体が示された。

【0314】

(6.5 臨床試験C)

(進行性非小細胞肺癌における、エルロチニブ又は経口アザシチジンと組み合わせたTORキナーゼ阻害剤化合物1の第1b相、多施設、非盲検試験)

この試験は、進行性非小細胞肺癌における、エルロチニブ又は経口アザシチジンと組み合わせたTORキナーゼ阻害剤化合物1の第1b相、多施設、非盲検試験である。

【0315】

該試験の主要な目的は、エルロチニブか経口アザシチジンのいずれかと組み合わせて経口投与される場合の化合物1の安全性及び忍容性を決定すること、並びにNCI CTCAE v4を利用して各組み合わせの非忍容用量(NTD)及び最大耐用量(MTD)を定義すること;並びに単剤としての経口投与後、及び併用療法後の化合物1及びアザシチジンの薬物動態(PK)を特徴化することである。該試験の二次的な目的は、血液及び腫瘍中のmTORC1及びmTORC2経路バイオマーカーに対する試験薬の影響を評価すること;各薬物組み合わせの予備的有効性に関する情報を提供すること;並びに単剤としての、及びエルロチニブ又は経口アザシチジンとの組み合わせでの化合物1の経口投与後の化合物1M1代謝物のPKを特徴化することである。

10

【0316】

これは、少なくとも1ラインの標準療法がうまくいかなかったステージIIIB/IV NSCLCを有する対象における、経口エルロチニブか経口アザシチジンのいずれかと組み合わせて経口投与された化合物1の臨床試験である。それは、2つの用量レベルのエルロチニブ(アームA)と組み合わせた、又は化合物1と同時に(アームB)、若しくは化合物1に連続的に(アームC)投与される2つの用量レベルの経口アザシチジンと組み合わせた漸増する用量レベルの化合物1を評価する、第1b相用量漸増及び拡大試験であり、それに続いて、1つ以上の選択される用量での各組み合わせコホートの拡大がある。

20

【0317】

アームAにおいて、コホートは、第1サイクルの7日前の最初の単一用量の化合物1及び1日目の単一用量のエルロチニブの後で、漸増する連続的な1日量(15mg、30mg、及び45mg)のカプセル中の化合物1を、少なくとも2つの異なる1日量レベルのエルロチニブ錠剤(100mg及び150mg)と同時に、28日サイクルで受け取る。

30

【0318】

アームBにおいて、コホートは、第1サイクルの7日前の最初の単一用量の化合物1及び1日目の単一用量の経口アザシチジンの後で、漸増する連続的な1日量レベルの化合物1(15mg、30mg、及び45mg)を、各28日サイクルの1日目～21日目に投与される1つ以上の用量レベルの経口アザシチジン(200mg又は300mg、2又は3つの100mg錠剤として)と同時に受け取る。

30

【0319】

アームCにおいて、コホートは、第1サイクルの7日前の最初の単一用量の化合物1の後で、各28日サイクルの1日目～7日目に投与される1つ以上の用量レベルの経口アザシチジン(200mg又は300mg、2又は3つの100mg錠剤として)の後で、8日目～28日目に投与される漸増する1日量レベルの化合物1(15mg、30mg、及び45mg)を受け取る。

40

【0320】

標準的な「3+3」用量漸増デザインを利用して、各組み合わせの初期の毒性を特定する。対象を、治験責任医師の選択及びオープンスロット(open slots)に基づいて試験治療アームに割り当てる。3名の対象のコホートは、定義された用量増分で試験薬を服用し、3名の評価可能な対象のうち1名の用量制限毒性(DLT)の場合には、コホートを6名の対象に拡大する。

【0321】

DLT用の評価可能な対象は、アームAのサイクル1の間に、化合物1の27の計画された投与

50

のうち少なくとも20及びエルロチニブの28の計画された投与のうち21を受け；アームBのサイクル1の間に、化合物1の27の計画された投与のうち少なくとも20及び経口アザシチジンの21の計画された投与のうち14を受け；アームCのサイクル1の間に、化合物1の21の計画された投与のうち少なくとも14及び経口アザシチジンの7の計画された投与のうち6を受け；少なくとも1つの投与を受けた後試験薬関連のDLTを経験したものと定義する。

【0322】

DLTのためではなく評価不能な対象を交替させる。任意の用量コホート内の追加の対象は、安全性審査委員会(SRC)の裁量で登録できる。

【0323】

用量は、コホート中の6名の評価可能な対象のうちの2名がサイクル1で薬物関連DLTを経験する場合にNTDとみなす。MTDは、6名の評価可能な対象のうちの0又は1名がサイクル1の間にDLTを経験する、NTD未満の最後の用量レベルと定義する。6名のうち2名のDLTが、いずれかの組合せで最初の用量レベルで観察される場合、より低用量の組合せをSRCの裁量で探索することができる。化合物1の中間用量(NTDとNTD前の最後の用量レベルの間の用量)を評価して、組合せのMTDを正確に決定することができる。

10

【0324】

用量漸増の完了後、各併用療法アームを、およそ10名の追加の評価可能な対象により拡大する。拡大は、安全性、PK、及びPDデータの審査に基づき、用量漸増相において確立されたMTDで、又は代替の忍容性のある組み合わせ用量レベルで起こり得る。

20

【0325】

遺伝子突然変異及び治療活性のバイオマーカーの分析のための腫瘍生検は、用量漸増相では任意であるが、用量拡大相の間は義務である。化合物1、エルロチニブ、及び/又は経口アザシチジン活性の腫瘍バイオマーカーを評価するペアの腫瘍生検は、拡大コホートにおいて必要とされる。

【0326】

試験集団は、少なくとも1つの標準第一選択治療レジメンの後で疾患が進行したステージIIIB/IV NSCLCを有する18歳以上の男女からなる。第一選択治療は、化学療法又はEGFR阻害剤を含み得る。

30

【0327】

登録には、およそ15か月(用量漸増に9か月、拡大に6か月)かかると予測される。積極的治療及び治療後の経過観察の完了には、さらに6~12か月かかると予測される。

【0328】

この第1b相試験において探索されるべき用量レベルを以下に示す。

【表9】

用量レベル	アームA		アームB及びC	
	化合物1 (1日あたりのmg)	エルロチニブ (1日あたりのmg)	化合物1(mg) アームB: D-7, D2-28 アームC: D-7, D8-28	経口アザシチジン(mg) アームB: D1-21 アームC: D1-D7
1	15	100	15	200
2a	15	150	15	300
2b	30	100	30	200
3a	30	150	30	300
3b	45	100	45	200
4	45	150	45	300

40

【0329】

許容し得ない毒性が用量レベル1で起こる場合、各薬物に、1回の用量減少：化合物1、10

50

mg、エルロチニブ75mg、及び経口アザシチジン100mgのみ許容される。

【0330】

用量レベル2aと2b及び用量レベル3aと3bは同等の用量強度を有し、同時に登録できる。

【0331】

治療を、28日サイクルで投与する。化合物1及びエルロチニブを、アームAで毎日投薬する；経口アザシチジンを、アームBの28日のうち最初の21日間、毎日の化合物1と共に投薬する；経口アザシチジンを、アームCの28日のうち21日間化合物1を単独で投薬する前に、7日間のみ投薬する。用量漸増相と拡大相の両方で、単独及び組み合わせた各薬物のPK及びPDの評価を容易にするために、投薬スケジュールの若干の改変を、サイクル1の前及びその間に行う。試験薬の投与を以下の通り記載する：

10

- ・アームA、B、及びCにおいて：
 - サイクル1の1週間前(-7日目)、単一用量の化合物1を投与し、それに続いてPK及びPDサンプリングを行う。
 - ・アームAにおいて：
 - サイクル1の間に、単一経口用量のエルロチニブを1日目に投与する。化合物1と組み合わせた投与を2日目に開始し、28日目まで継続する。
 - サイクル2及びその後では、両薬物を1日目に開始し、28日目まで継続する。
 - ・アームBにおいて：
 - サイクル1の間、単一用量の経口アザシチジンを1日目に投与する。化合物1と組み合わせた投与を2日目に開始する。経口アザシチジンを21日目まで継続し、化合物1を28日目まで継続する。
 - サイクル2及びその後では、両薬物を1日目に開始する。経口アザシチジンを21日目まで継続し、化合物1を28日目まで継続する。
 - ・アームCにおいて：
 - 全サイクルの間、経口アザシチジンを1日目から7日目に投与し、化合物1を8日目から28日目に投与する。

20

【0332】

第一の用量を1日目に任意のコホートで投与した後、対象を少なくとも28日間観察してから、次に高いプロトコル規定用量コホートを開始することができる。試験薬の対象内用量漸増は、サイクル1では許可されないが、SRCによって承認された場合、サイクル1より後のサイクルでは許可され得る。毒性による一方又は両方の薬物の用量減少及び一時的中断は認められるが、サイクル1の間の用量減少はDLTに相当する。

30

【0333】

試験薬を、毎朝ほぼ同じ時間に一緒に服用する。エルロチニブと食物との著しい相互作用のため、アームAの対象は、食前少なくとも1時間食後2時間、空の胃に試験薬を服用しなくてはならない。アームB及びCにおいて化合物1又は経口アザシチジンを服用する対象には、そのような食品の制限はない。

40

【0334】

疾患進行の証拠、許容し得ない毒性、又は対象/医師による脱落の決定がある場合、試験治療を中止することができる。対象は、疾患進行より後、治験責任医師の裁量で試験薬を受け続けることができる。

【0335】

用量漸増の間に登録されるべき対象の推定総数は、コホートサイズに応じて、54～108名である。約30名の追加の対象(レジメン当たり10名)を、安全性、PK、PD、及び予備的な抗腫瘍効果について、拡大相の間に評価する。

【0336】

対象を、サイクル6まで毎2サイクル後及びその後3サイクルごとに、有効性に関して評価する。治療した全対象を有効性分析に含める。主要な有効性変数は、4サイクルの治療の終了時の腫瘍応答率及び無増悪生存期間である。腫瘍応答を、固形腫瘍の応答評価基準に基づいて治験責任医師により決定する(RECIST 1.1; Eisenhauer E.A., Therasse P., Bo

50

gaerts J. らの文献、「 固形腫瘍における新たな応答評価基準: 改訂RECISTガイドライン (New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline) 」(バージョン1.1). European J. Cancer;2009;(45)228-247)。

【 0 3 3 7 】

副次及び探索用エンドポイントには、血液及び/又は腫瘍中のmTOR、EGFR、及び経口アザシチジンバイオマーカーの評価並びにPK、PD、毒性、及び活性関係の探索がある。

【 0 3 3 8 】

本試験の安全性変数は、有害事象(AE)、安全性臨床検査変数、12誘導心電図(ECG)、左室駆出率(LVEF)評価、身体診察、バイタルサイン、試験治療への曝露、付随する医薬の評価、及び妊娠可能な女性(FCBP)に対する妊娠検査である。

10

【 0 3 3 9 】

用量漸増の間、より高い用量レベルを評価するか、又はMTDを宣言するかの決断は、SRCにより、所与の用量コホートの利用できる全ての臨床及び検査安全性データの彼らの審査に基づいて決定される。

【 0 3 4 0 】

SRCは、コホート拡大のために適切な、エルロチニブ及び経口アザシチジンと組み合わせた化合物1の用量及びスケジュールも選択する。化合物1と経口アザシチジンのスケジュールの一方又は両方がコホート拡大のために選択され得る。SRCは、試験全体を通して安全性データを定期的に審査し続け、必要に応じて、試験の継続及び用量の変更について助言をする。

20

【 0 3 4 1 】

化合物1、M1、エルロチニブ、及び経口アザシチジンの濃度時間プロファイルを、単剤としての試験薬の投与後及び併用療法後に回収された連続血液試料から決定する。化合物1及びアザシチジンの薬物動態(PK)を、単剤としての各薬物の経口投与後及び併用療法(化合物1/経口アザシチジン)後に、(1)最高血漿濃度(C_{max})、(2)濃度時間曲線下面積(AUC)、(3)最大濃度到達時間(t_{max})、(4)消失相半減期($T_{1/2}$)、(5)みかけの全身クリアランス(CL/F)、及び(6)みかけの分布容積(Vz/F)を利用して決定する。

【 0 3 4 2 】

化合物1及びM1 PKに対するエルロチニブ及び経口アザシチジンの影響を、エルロチニブ及び経口アザシチジンのPKに対する化合物1の影響と同様に評価する。単剤として、及びエルロチニブ又は経口アザシチジンと組み合わせた化合物1の投与後の化合物1の全身曝露を、安全性、PD、及び活性アウトカムと相關付ける。M1を含む化合物1の主要な代謝物を、血漿中で定量化する。単剤として、及びエルロチニブ又は経口アザシチジンと組み合わせた化合物1の経口投与後のM1代謝物のPKを特性化する。

30

【 0 3 4 3 】

バイオマーカー評価は、単剤及び併用療法の両方の後の、血液及び腫瘍中のmTOR経路バイオマーカー及び可能な場合他のシグナル伝達経路の分析を含む。いくつかの場合において、各バイオマーカーの変化を、治療前試料及び治療中試料におけるバイオマーカーのレベルを比較することにより、及び可能な場合、これらをPK所見及び経時的な腫瘍応答と相關付けることにより決定する。

40

【 0 3 4 4 】

血液及び腫瘍(利用可能な場合)中の遺伝子DNAメチル化及び発現状態の評価を、ベースラインで、並びにアームB及びCの併用薬物治療の間に評価して、化合物1と経口アザシチジンとの組み合わせに対する感受性の可能性のある予測因子及びDNAメチル化及び発現に対する併用療法の影響を探索する。

【 0 3 4 5 】

腫瘍遺伝子シークエンシングは、ベースラインで、保存用又はスクリーニング腫瘍生検に対して実施して、複数のゲノム異常に關して試験する。

【 0 3 4 6 】

試験の組入れ基準は以下の通りである:(1)少なくとも1つの以前の治療レジメン(進行性

50

疾患のための化学療法又は上皮成長因子受容体阻害剤)後に腫瘍進行を有する、組織学的又は細胞学的に確認されたステージIIIB/IV非小細胞肺癌を有する18歳以上の男女、(2)東部共同腫瘍学グループパフォーマンススコアが0又は1、(3)以下の臨床検査値:好中球絶対数(ANC) $1.0 \times 10^9/L$;ヘモグロビン(Hgb) $9g/dL$;血小板(plt) $100 \times 10^9/L$;カリウム正常範囲内又は栄養補助食品により補正可能;AST/SGOT及びALT/SGPT $2.5 \times$ 基準値上限(ULN)又は肝腫瘍が存在する場合 $5.0 \times$ ULN;血清ビリルビン $1.5 \times$ ULN;コッククロフト・ゴールト式を使用する推定血清クレアチニンクリアランス $60mL/\text{分}/1.73m^2$;サイクル1を完了した対象は、その後の各サイクルの初めに以下の血液学的基準を満たさなければならぬ: ANC $> 1.0 \times 10^9/L$;及び血小板 $> 75 \times 10^9/L$;血液学的基準を満たさない場合、その後のサイクルでの経口アザシチジンの開始を最長7日遅らせて、回復を可能にする。7日後に回復が起こっていない場合、これをDLTとみなす、(4)充分な避妊(適切な場合)、(5)保存用腫瘍組織を取得することに同意、並びに(6)反復される腫瘍生検(用量拡大相)に同意。

10

【0347】

該試験の除外基準は以下の通りである:(1)4週間又は5半減期以内のどちらか短い方の、以前の全身性の癌を対象とした治療又は治験薬、(2)症候性の中枢神経系転移、(3)既知の急性又は慢性の肺炎、(4)医療管理にもかかわらず、NCI CTCAEグレード2以上の持続する下痢又は吸収不良を有する対象、(5)以下のいずれかを含む、心臓機能障害又は相当な心臓病:MUGA又はECHOにより測定して45%未満のLVEF;完全左脚ブロック又は2枝ブロック;先天性QT延長症候群;持続性又は臨床的に意味のある心室性不整脈;スクリーニング心電図(3回の記録の平均)でのQTcF > 460 ミリ秒;試験薬の開始の前3か月以内の不安定狭心症又は心筋梗塞;降圧不十分な高血圧(血圧 $160/95mmHg$);(6)以下のいずれかを有する積極的治療中の糖尿病:空腹時血糖(FBG) $> 126mg/dL(7.0mmol/L)$ 又はHbA1c 6.5% 、(7)既知のヒト免疫不全ウイルス感染、慢性活動性肝炎B又はCウイルス感染、(8)治験のデュアルTORC1/TOR C2、PI3K、又はAKT阻害剤による以前の治療、(9)試験薬を開始する前2週間以内の大手術;放射線療法には具体的なウォッシュアウトは必要ない。対象は、試験薬の安全性評価を混乱させ得る最近の療法のあらゆる効果から回復していないなくてはならない、(10)妊娠中又は授乳中の女性。2形態の受胎調節を利用していない生殖能力のある成人、並びに(11)進行中の全身性治療を要する併発した第二の癌の履歴。

20

【0348】

いくつかの実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコルを経験する患者は、腫瘍成長の阻害又は腫瘍サイズの低下など有益な腫瘍応答を示したか、又は示すだろう。特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコルを経験する患者は、有効量のエルロチニブ又は経口アザシチジンと組み合わせた有効量の化合物1の投与後に、固体腫瘍の応答評価基準(例えば、RECIST 1.1)の完全奏功、部分奏功、又は安定を達成したか、又は達成するだろう。特定の実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコルを経験する患者は、腫瘍進行なしに増加する生存期間を示したか、又は示すだろう。いくつかの実施態様において、本明細書に提供される臨床プロトコルを経験する患者は、とりわけ、疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発性腫瘍の減少、腫瘍関連症状の緩和、腫瘍により分泌される因子(カルチノイド症候群の一因となるものなど、腫瘍により分泌されるホルモンを含む)の阻害、原発性又は二次性腫瘍の出現の遅延、原発性又は二次性腫瘍の発達の抑制、原発性又は二次性腫瘍の発生の低下、疾患の二次的影響の重症度の抑制又は低下、腫瘍成長の停止、及び腫瘍の退縮、無増悪期間(TTP)の増加、無増悪生存期間(PFS)の増加、及び/又は全生存期間(OS)の増加を示したか、又は示すだろう。アームA、B、及びCの患者素因を、図3A、B、及びCに示す。

30

【0349】

治験試料の突然変異分析を、2014年のFoundation Medicineカスタムアーティファクトデータベース(表4)を利用して、6.3項に上述する通り実施した。

40

【0350】

表4凡例:応答評価=最良のRECIST総合効果;PR=部分奏功;SD=安定;PD=進行;NE=評価不能;ND=実施せず。*:確認された応答。複数回列記された遺伝子は、同じ遺伝子内の異なる位

50

置での複数の突然変異の検出を示す。

【0351】

表4で分かる通り、化合物1による治療時に腫瘍応答(PR又はSD)を示す特定の患者では、1つ以上の遺伝子中に多様体が示された。可能性のある体細胞多様体、再構成、又は欠失は、患者のサブセットに観察されなかった。

【0352】

表4.2014年のFoundation Medicineカスタムアーティファクトデータベースを使用して検出された多様体

【表 10】

試験施設番号	腫瘍	併用投薬	最良総合効果	局所多様体:公知の 体細胞多様体	コピー数多様体: 増幅	局所多様体: 意義不明の多様体
002 8	NSCLC	90 化合物 1 - エルクロチニブ 30/15 mg - 100/150/100 mg	PR	TP53, KDM5C, STK11, LRP1B, CDKN2A/B	RICTOR, CDK6	BRAF, CDK6, EPHA5, FANCM, FGFR2, FGFR3, IRS2, KDR, KEAP1, MLL2, NOTCH4, TRRAP
004 17	NSCLC	113 化合物 1 - エルクロチニブ 30 mg - 100 mg	PR	FAM123B, SMARCD1, TP53, ARID2	MCL1, EGFR	ATR, BCL6, ERBB4, FAT3, FGFR1, FLT1, FLT4, GPR124, KEAP1, LRP1B, MLL2, MYCN, NUP93, PIK3CG, IK3R2, RAD51C, RARA, RET, TIPARP, GSK3B, GATA2, ATR, TIPARP
007 1	NSCLC	72 化合物 1 / アザ連続 15 mg - 200/100 mg	SD	ROS1		ALOX12B, CDH1, FAT3, FGF4, FGF6, JAK1, MLL, NSD1, TSC1, IL7R
201 15	NSCLC	50 化合物 1 - エルクロチニブ 30 mg - 150 mg	NE	TP53, KDM5C, STK11	BCL2L2, NFKBIA, NKX2-1, RICTOR, HGF, MYC, ZNF703, FGFR1, MYST3	AKT3, ALK, BLM, CASP8, EPHA5, FANCE, FAT3, INHBA, LRP1B, MTOR, NCOR1, NOTCH4, PDGFR α , PDGFR β , PRKDC, SETD2, PIK3C3, SMAD2, SMAD4, BCL2, IL7R, GPR124, PRKDC, NBN, RUNX1T1
401 8	NSCLC	173 化合物 1 / アザ連続 30 mg - 200/300 mg	PR	KRAS, KEAP1, STK11		ERBB4, IRF4, LRP1B, MLL2, NTRK1, PDGFR α , SOCS1, TBX3, TET2

【0 3 5 3】

(6.6 有効性エンドポイントと遺伝子又は遺伝子クラスターの突然変異状態との相関を評価する薬理ゲノミクス分析)

薬理ゲノミクス腫瘍試料を、パートBに登録した対象で回収した。DNAを、治療前腫瘍試料から抽出し、上述の次世代シークエンシングに提出した。遺伝子を、以下のいずれかを示す場合、変異体(多様体)とみなした:突然変異(複数可)、例えば、可能性のある又は公知の体細胞多様体;意義不明の多様体;又は構造の多様化(欠失、増幅、又は再構成)。遺伝子を、シークエンシング変化が全くこの遺伝子に検出されない場合、野生型であるとみなした。遺伝子クラスターを、該クラスター中の任意の遺伝子が先に定義された通り変異している場合、変異したとみなす。そうでない場合、遺伝子クラスターを野生型であるとみなした。配列分析は、図2に列記した遺伝子に実施した。

10

【0354】

(応答と遺伝子突然変異状態との関係)

RECIST又はIWCを利用して治験責任医師により評価された応答(PR及びCR)を、対象とする遺伝子の突然変異状態及び腫瘍タイプごとに作表した。類似の表を、異なる悪性腫瘍分類に対しても与えた。ある腫瘍タイプに少なくとも3名の応答者が観察された場合、フィッシャーの正確検定を実施して、これらの2つの変数の間の独立を調査した。そのような正確検定の生のp-値及びその偽発見率調整(試験した全遺伝子にわたって調整)を与えた。多様性に関して調整しないと、0.05未満のp値(生の値)は、応答状態がこの特定の遺伝子の突然変異状態と相関していることを意味すると考えられる。

20

【0355】

(固形腫瘍コホートにおける疾患制御と遺伝子突然変異状態との間の関係)

固形腫瘍コホートにおいて、疾患制御状態(対象が、PR、CR、及びSDなどの最良総合効果を達成するか否か)を、対象とする遺伝子の突然変異状態ごとに作表した。ある腫瘍タイプにおいて少なくとも3名の疾患制御対象が観察される場合、フィッシャーの正確検定を実施して、これら2つの変数の間の独立を調査した。そのような正確検定の生のp-値及びその偽発見率調整(試験した全遺伝子にわたって調整)を与えた。多様性に関して調整しないと、0.05未満のp値(生の値)は、応答状態がこの特定の遺伝子の突然変異状態と相関していることを意味すると考えられる。

【0356】

(無増悪生存期間と遺伝子突然変異状態との間の関係)

30

無増悪生存期間(PFS)を、最初の投与日から、疾患進行又は死のいずれか早い方までの時間として計算した。疾患進行は、固形腫瘍対象にはRECISTバージョン1.1基準、及びDLBCLにはIWC基準により決定する。腫瘍タイプ内及び選択された遺伝子には、その両側95%CIと共にPFS中央値のカプラン・マイヤー推定を、その所与の遺伝子の各突然変異群(変異に対して野生型)に対して与える。コホートごとの無増悪生存期間のカプラン・マイヤープロットを示した。変異型と野生型の間のPFSの生存分布を比較するログランク検定の生のP-値を与えた。

【0357】

(PFS打ち切り詳細)

40

進行も、死亡もしなかった対象は、彼又は彼女の最後の適切な腫瘍評価の日に打ち切る。適正なベースライン又はベースライン後腫瘍評価のない対象は、最初の投与日に打ち切る。標的病変と非標的病変の両方でプロトコルに従った(per protocol)あらゆる適正な腫瘍測定値を適切とみなす。

【0358】

(HCCコホートにおける全生存期間と遺伝子突然変異状態との間の関係)

HCCコホートでは、全生存期間(OS)を、最初の投与から死亡までの時間と定義する。死亡の原因にかかわらず、全ての死亡を含める。死亡が報告されなかった対象は、対象が生存していると知られている最後の接触日又は臨床的カットオフ日のいずれか早い方で打ち切る。

【0359】

50

HCCコホートにおいて、6及び12か月の時点でのカプラン・マイヤー推定を、所与の遺伝子の各突然変異群（変異体対野生型）に与えたか、又は与える。全生存期間の中間値を、その両側95%CIと共に推定する。各突然変異群の全生存期間（overall free survival）のカプラン・マイヤープロットを表した。変異体と野生型との間の生存分布を比較するログランク検定の生のP値を与えた。

【0360】

（腫瘍縮小と突然変異状態との間の関係）

腫瘍縮小と突然変異状態との間の関係を評価した。固形腫瘍コホート(GBM以外)及びDLB CLコホート内の腫瘍縮小を、腫瘍サイズのベースラインからの最良変化パーセントにより測定した。

10

【0361】

ウィルコクソン・マン・ホイットニ検定を実施して、所与の腫瘍タイプ中の選択された遺伝子に関する野生型と変異体対象との間の腫瘍縮小を比較した。ウィルコクソン検定の生のp値を与えた。0.05未満の対応するp-値を有する遺伝子を記載した。

【0362】

（SUVの全体と突然変異状態との間の関係）

SUVの全体の最良変化パーセントと突然変異状態との間の関係を評価した。ウィルコクソン・マン・ホイットニ検定を実施して、選択された遺伝子の野生型と変異体対象の間のSUVの全体の最良変化パーセントを比較した。ウィルコクソン検定の生のp-値を与えた。0.05未満の対応するp-値を有する遺伝子を記載した。

20

【0363】

DNAシークエンシングデータをベースライン特性とみなし、それらを、治療後に変化しないとみなす。エンドポイントは、野生型(WT)又は変異型(MUT)と定義された二元である。遺伝子は、突然変異がこの遺伝子に全く検出されない場合、「WT」であるとみなされる。遺伝子は、それが構造多様体(SV、コピー数多型、又は再構成)を有する場合、それが局所多様体(localized variant)(複数可)を有するか否か、及びどの種類(複数可)の局所多様体(複数可)を有するかにかかわらず、「MUT」であるとみなす。遺伝子が局所多様体(複数可)のみを有する場合、3つのシナリオが考えられる:(a)公知の体細胞多様体のみ：「遺伝子」は、公知の体細胞多様体(複数可)を有する限り、可能性のある体細胞多様体及び/又は意義不明の多様体を有するか否かにかかわらず、「MUT」であるとみなす；それが、可能性のある体細胞多様体(複数可)又は意義不明の多様体(複数可)のみを有する場合、それは「WT」であるとみなす；(b)公知+可能性のある多様体：遺伝子は、公知又は可能性のある体細胞多様体(複数可)を有する場合、意義不明の多様体を有するか否かにかかわらず、「MUT」であるとみなす；それが意義不明の多様体(複数可)のみを有する場合、それは「WT」であるとみなす；(c)全多様体：遺伝子が、公知若しくは可能性のある体細胞多様体(複数可)又は意義不明の多様体(複数可)を有する場合、「MUT」であるとみなす。さらに、遺伝子クラスターを、上記3つのシナリオに関して考察する。最後のシナリオは先の項で述べたので、最初の2つのシナリオのみを探査分析で考察する。

30

【0364】

上述の統計分析に基づき、0.05未満の生のp値を有する遺伝子を、多様性の調整なしに、所与の有効性エンドポイントと相關していると考える。

40

【0365】

一実施態様において、以下の遺伝子中の多様体は、RECIST又はIWCによりアクセスされる応答状態と関連している。HCCでは、ARID1A、及び/又はCEBPA中の多様体が、RECIST又はIWCによりアクセスされる応答状態と関連している。固形腫瘍では、ARID1A、FGFR2、IGF1R、RICTOR、及びSTK11の1つ以上の多様体が、RECIST又はIWCによりアクセスされる応答状態と関連している。

【0366】

一実施態様において、以下の遺伝子中の多様体は、RECIST又はIWCによりアクセスされる疾患制御状態と関連している。HCCでは、GPR124中の多様体が、RECIST又はIWCによりア

50

クセスされる疾患制御状態と関連している。固体腫瘍では、GPR124中の多様体が、RECIST又はIWCによりアクセスされる疾患制御状態と関連している。

【0367】

—実施態様において、以下の遺伝子中の多様体は、標的病変腫瘍縮小と関連している。NSCLCでは、TNFAIP3中の多様体が、標的病変腫瘍縮小と関連している。

【0368】

—実施態様において、以下の遺伝子中の多様体がPFSと関連している。NSCLCでは、APC、ARID1A、CARD11、FANCA、及びKITの1つ以上の多様体が、PFSと関連している。DLBCLでは、JAK2中の多様体がPFSと関連している。

【0369】

—実施態様において、BRAF中の多様体はPFSと関連している。

【0370】

(6.7 血液系癌において化合物1応答と関連しているバイオマーカー)

(細胞株及び培養条件

試験に使用した40の血液系癌細胞株(表5)を、商業的に購入した。肺癌細胞株A549を、対照細胞株として使用した。A549を、アメリカ国立癌研究所(NCI)から購入し、RPMI+10%ウシ胎児血清(FBS)中で培養した。

【0371】

表5: 血液系癌細胞株

【表11】

10

20

30

細胞株	供給源	カタログ番号	成長培地
DB	DSMZ	ACC 539	RPMI 1640 + 10% FBS
DOHH-2	DSMZ	ACC 47	RPMI 1640 + 10% FBS
Farage	ATCC	CRL-2630	RPMI 1640 + 10% FBS
Granta-519	DSMZ	ACC342	RPMI 1640 + 10% FBS
HL-60	NCI	502350	RPMI 1640 + 10% FBS
HT	DSMZ	ACC 567	RPMI 1640 + 10% FBS
JEKO-1	DSMZ	ACC553	RPMI 1640 + 10% FBS
JVM-13	ATCC	CRL-3003	RPMI 1640 + 10% FBS
JVM-2	DSMZ	ACC 12	RPMI 1640 + 10% FBS
KARPAS-1106P	DSMZ	ACC545	RPMI 1640 + 10% FBS
KARPAS-299	DSMZ	ACC 31	RPMI 1640 + 10% FBS

細胞株	供給源	カタログ番号	成長培地
KARPAS-422	DSMZ	ACC 32	RPMI 1640 + 10% FBS
KASUMI-1	CellTrends, Germany		RPMI 1640 + 10% FBS
KG-1	CellTrends, Germany		RPMI 1640 + 10% FBS
Mino	ATCC	CRL-3000	RPMI 1640 + 10% FBS
MOLM-13	CellTrends, Germany		RPMI 1640 + 10% FBS
NU-DHL-1	DSMZ	ACC 583	RPMI 1640 + 10% FBS
OCI-LY-10	LM Staudt, NCI		IMDM + 20% ヒト血漿 + 55 μM BME
OCI-LY-19	DSMZ	ACC528	RPMI 1640 + 10% FBS
OCI-LY-3	LM Staudt, NCI		IMDM + 20% ヒト血漿 + 55 μM BME
OCI-LY-7	LM Staudt, NCI		IMDM + 20% ヒト血漿 + 55 μM BME
Pfeiffer	ATCC	CRL-2632	RPMI 1640 + 10% FBS
RC-K8	DSMZ	ACC 561	RPMI 1640 + 10% FBS
REC-1	DSMZ	ACC584	RPMI 1640 + 10% FBS
RIVA	UM		RPMI 1640 + 20% ヒト血漿
SC-1	DSMZ	ACC 558	RPMI 1640 + 10% FBS
SU-DHL-1	DSMZ	ACC 356	RPMI 1640 + 10% FBS
SU-DHL-10	DSMZ	ACC 576	RPMI 1640 + 10% FBS
SU-DHL-16	DSMZ	ACC 577	RPMI 1640 + 10% FBS
SU-DHL-4	DSMZ	ACC 495	RPMI 1640 + 10% FBS
SU-DHL-5	DSMZ	ACC 571	RPMI 1640 + 10% FBS
SU-DHL-6	DSMZ	ACC 572	RPMI 1640 + 10% FBS
SU-DHL-8	DSMZ	ACC 573	RPMI 1640 + 10% FBS
THP-1	CellTrends, Germany		RPMI 1640 + 10% FBS
Toledo	ATCC	CRL-2631	RPMI 1640 + 10% FBS
U-2932	UM		RPMI 1640 + 20% ヒト血漿
U-2940	DSMZ	ACC 634	RPMI 1640 + 10% FBS
WSU-DLCL2	DSMZ	ACC575	RPMI 1640 + 10% FBS
WSU-FSCCL	DSMZ	ACC 612	RPMI 1640 + 10% FBS
WSU-NHL	DSMZ	ACC 58	RPMI 1640 + 10% FBS

10

20

30

40

ATCC=アメリカンタイプカルチャーコレクション;BME= -メルカプトエタノール;DSMZ=ドイツ微生物培養細胞コレクションセンター (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) (ドイツの生物学的材料のリソースセンター);FBS=ウシ胎児血清;IMDM=イスコフ改変ダルベッコ培地;NCI=アメリカ国立癌研究所;UM=ミシガン大学。

【0373】

(逆相プロテインアレイ)

細胞ペレットを、37細胞株について、化合物処理をせずに作成し、逆相プロテインアレイ(RPPA)を、Tibes Rらの文献、Mol Cancer Ther 2006;5:2512-2521に記載の通り実施した。37の血液学的細胞株のRPPA分析を、262の抗体により実施した。各試料中の各タンパク質の相対レベルを決定し、タンパク質ローディングに関して規格化した。次いで、タンパク質レベルをlog2値に変換し、個別のバッチごとにメジアン中心化(median centered)した。

10

【0374】

(遺伝子発現)

細胞を、RNeasyキット組織溶解(RLT)緩衝液(Qiagen;Valencia, CA)中で溶解させ、RNasyを使用して総RNAを単離した。二本鎖のcDNA及びビオチン標識cRNAを、100ngの総RNAを使用し、AmbionのMessageAmp Premier RNA Amplification Kitを利用して合成した。15μgのビオチン標識相補的RNA(cRNA)を断片化し、各GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Arrayにハイブリダイズさせた。次いで、アレイを、Affymetrix fluidics stationを使用して洗浄し、GeneChip Scanner 3000によりスキャンした。

20

【0375】

(化合物1の成長阻害効果の決定)

全ての細胞株を、表5に示された培地中で維持して、試験した。各細胞株の播種密度を最適化して、384-ウェルプレートにおけるアッセイの直線性を確実にした。増加する濃度の化合物1(0.5nMから10μM)を、10点段階希釈方式(3倍希釈)で、プレート内に二連で、アコースティックディスペンサー(acoustic dispenser) (EDCATS-100)により、空の384-ウェルプレートにスポットティングした。ジメチルスルホキシド(DMSO)濃度を、0.1% DMSOの最終アッセイ濃度に一定に保った。プレートを、異なる細胞株及び試験期間に対する使用のために複製した。化合物プレート複製の後で、全プレートをシールし(Agilent ThermoLoc)、-20℃で最長1か月保存した。対照細胞株(A549)に対する化合物1の反復試験は、プレート複製順序又は-20℃での保存時間にかかわらず、結果に著しい変動が全くなかったことを示し、化合物1が、示された保存条件下で1か月間プレスポットされたプレート中で安定であることを示す。試験の準備ができると、プレートを冷凍庫から取り出し、解凍し、試験細胞の添加直前に開封した。

30

【0376】

試験の前に、細胞を、培養フラスコ中で成長させ、増殖させ、充分な量の出発物質を与えた。次いで、細胞をその所望の密度に希釈し、化合物をスポットティングした384-ウェルプレートに直接加えた。細胞を、5% CO₂中で、37℃で72時間成長させた。細胞の化合物への曝露が始まった時点(t₀)、最初の細胞数を、生細胞中に存在するアデノシン-5'-三リン酸(ATP)により発生したルミネセンスのレベルを定量化することにより、生存率アッセイ(Cell Titer-Glo)により評価した。72時間後、化合物により処理された細胞の細胞生存率をCell Titer-Gloにより評価し、ルミネセンスを読み取った。

40

【0377】

細胞株を、少なくとも3つの独立した試験において、化合物1による成長阻害に関してアッセイした。対照細胞株(A549)を、アッセイのそれぞれに含めた。対照細胞株の該化合物に対する応答を注意深くモニターし、アッセイ期間を通して発生したデータの比較を可能にした。全データを規格化し、DMSO処理細胞中の成長のパーセンテージとして表した。次いで、結果をGI₅₀として表したが、これは、72時間の処理の間、処理された細胞中の細胞成長を、未処理の対照細胞の成長の50%に阻害するのに要する化合物濃度である。GI₅₀値は、時間0で細胞数に対して補正する。さらに、各細胞株の化合物1のIC₅₀値を計算した。

50

【 0 3 7 8 】

(結果)

図4に見られるように、IRF4遺伝子発現レベル(プローブセット216986_s_at)は、40の血液系癌細胞株における化合物1による成長阻害に対する感受性と負の相関を示したが、血液学的細胞株パネルに含められた23のDLBL細胞株のサブセットにおいてはそうでなかった。さらに、図5は、IRF4タンパク質レベルが、37の血液系癌細胞株において化合物1による成長阻害に対する感受性と負の相関を有したこと示す。最後に、図6は、バイオマーカー-PPA(pmTOR S2448、p-p70S6K T389、pGSK3b S9及びS21、pAKT S473及びT308、pTSC2 T1462、pS6 S240/S244及びS235/S236)により測定して、化合物1に対する感受性が、DLBCL系のサブセットにおけるmTORC1及びmTORC2の活性化と相関したことを示す。

10

【 0 3 7 9 】

(結論)

これらのデータは、血液系癌中の低いIRF4遺伝子及びタンパク質のレベルが、化合物1による治療に対する感受性と相關することを示す。さらに、高いTORC1及びTORC2バイオマーカーは、DLBCLにおける化合物1による治療に対する感受性と相關する。

【 0 3 8 0 】

いくつかの参考文献が引用されたが、その開示は引用により本明細書にその全体として組み込まれる。

【 図 1 】

治療サイクル	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14		
	PR/-HER-2-														SD (-7%)	
45/30/15 mg	008-026	PIK3CA, BRCA2, MCL1amp, PR+/-HER-2-	PR+/-HER-2-													
45/30 mg	008-028	TSZ2, BRCA2, PR+/-HER-2-, SD (+7%)	PR+/-HER-2-													
45/30 mg	002-030	PIK3CA, PTEN, BRCA2, ARID1A, PR+/-HER-2-	PD (-33%)													
45/30 mg	009-006	ESR1, AR, Rictor, CN01, PR+/-HER-2-, SD (-26%)	NE													
45 mg	009-007	MCL1amp, MCL1amp, PR+/-HER-2-, NE	NE													
45/30 mg	008-033	TP53, ATM, PHLPP2, CCND1amp, PR+/-HER-2-, PD (+8%)	PD													
45 mg	201-009	TP53, Rictor, ARID1A, CCND1amp, ESRIamp, IGF1amp, MCL1amp, PR+/-HER-2-, NE	NE													
45/30 mg	302-004	PIK3CA, PTEN, TP53, CCND1amp, FGFRamp, PR+/-HER-2-, PD (+1%)	PD													
45 mg	402-001	ATM, PIK3R1, ESR1, NE	NE													
45/30 mg	301-018	TP53, PIK3CA, Rictor, FGFRamp, IGF1amp, PR+/-HER-2-, SD (-59%)	PR (-59%)													
45/30 mg	301-020	ERBB2, ESR1, CN01, PR+/-HER-2-, SD (-27%)	SD													
45/30 mg	301-019	BRCA1, MCL1amp, PR+/-HER-2-, SD (-28%)	SD													
45/30 mg	402-003	PIK3CA, FGFR, FGFR1, PIPRD, PR+/-HER-2-, NE	NE													
45 mg	402-002	BRCA2, MCL1amp, CCND1amp, PR+/-HER-2-, SD (-7%)	SD (-7%)													
45 mg	301-021	AKT1, NEF1, CCND1amp, PR+, ND	ND													
45/30 mg	402-004	AKT1, KRAS, PR+/-HER-2-, SD (-9%)	SD (-9%)													
45/30 mg	008-038	PR+/-HER-2-, SD (-15%)	SD (-15%)													

図 1

【 図 2 】

HUGO シンボル	HUGO シンボル	HUGO シンボル	HUGO シンボル	HUGO シンボル
ABL1	CDKN2B	GPR124	MTOR	SMARCA4
ABL2	CDKN2C	GUCY1A2	MUTYH	SMARCB1
AKT1	CEBPA	HOXA3	MYC	SMO
AKT2	CHEK1	HRAS	MYCL1	SOX10
AKT3	CHEK2	HSP90AA1	MYCN	SOX2
ALK	CRKL	IDH1	NFL	SRC
APC	CRLF2	IDH2	NF2	STAT3
AR	CTNNB1	IGF1R	NKX2-1	STK11
ARAF	DDR2	IGF2R	NOTCH1	SUFU
ARFRP1	DNMT3A	IKBKE	NPM1	TBX22
ARID1A	DOT1L	IKZF1	NRAS	TET2
ATM	EGFR	INHBA	NTRK1	TGFBR2
ATR	EPHA3	INSR	NTRK2	TNFAIP3
AURKA	EPHA5	IRS2	NTRK3	TNKS
AURKB	EPHA6	JAK1	PAK3	TNKS2
BAP1	EPHA7	JAK2	PAX5	TOP1
BCL12	EPHB1	JAK3	PDGFRA	TP53
BCL2A1	EPHB4	JUN	PDGFRB	TSC1
BCL2L1	EPHB6	KDM6A	PHLPP2	TSC2
BCL2L2	ERBB2	KDR	PIK3CA	USP9X
BCL6	ERBB3	KIT	PIK3CG	VHL
BRAF	ERBB4	KRAS	PIK3R1	WT1
BRCA1	ERCC2	LRP1B	PTK2D1	
BRCA2	ERG	LRP6	PLCG1	
CARD11	ESR1	LTK	PRKDC	
CBL	EZH2	MAP2K1	PTCH1	
CCND1	FANCA	MAP2K2	PTCH2	
CCND2	FBXW7	MAP2K4	PTEN	
CCND3	FGFR1	MCL1	PTPN11	
CCNE1	FGFR2	MDM2	PTPRD	
CD79A	FGFR3	MDM4	RAF1	
CD79B	FGFR4	MEN1	RARA	
CDH1	FLT1	MET	RB1	
CDH2	FLT3	MTIF	RET	
CDH20	FLT4	MLH1	RICTOR	
CDH5	FOXP4	MLL	RPTOR	
CDK4	GATA1	MPL	RUNX1	
CDK6	GNA11	MRE11A	SMAD2	

図 2

【図 2 - 2】

HUGO シンボル	HUGO シンボル	HUGO シンボル	HUGO シンボル	HUGO シンボル
CDK8	GNAQ	MSH2	SMAD3	
CDKN2A	GNAS	MSH6	SMAD4	

選択された再構成

HUGO シンボル	HUGO シンボル	HUGO シンボル	HUGO シンボル	HUGO シンボル
ALK	EGFR	ETV5	MLL	RET
BCR	ETV1	ETV6	RAF1	TMPRSS2
BRAF	ETV4	EWSR1	RARA	

図 2(続き)

【図 3 A - 2】

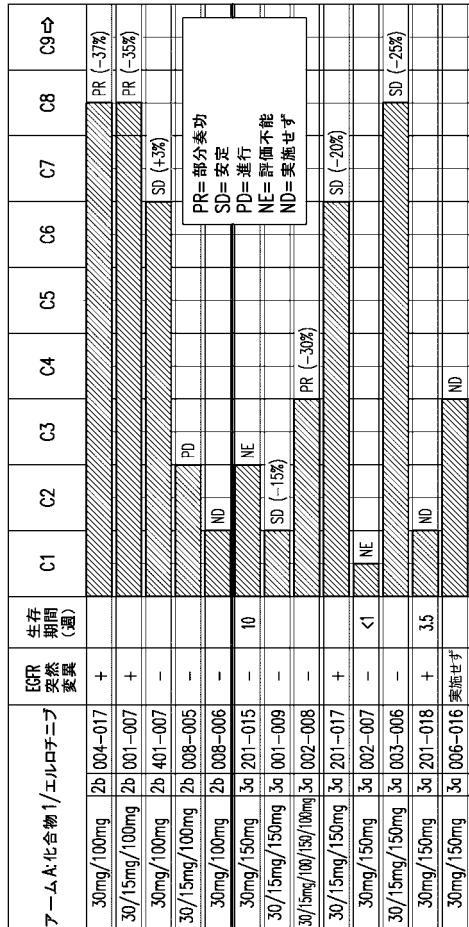


図 3A(続き)

【図 3 A】

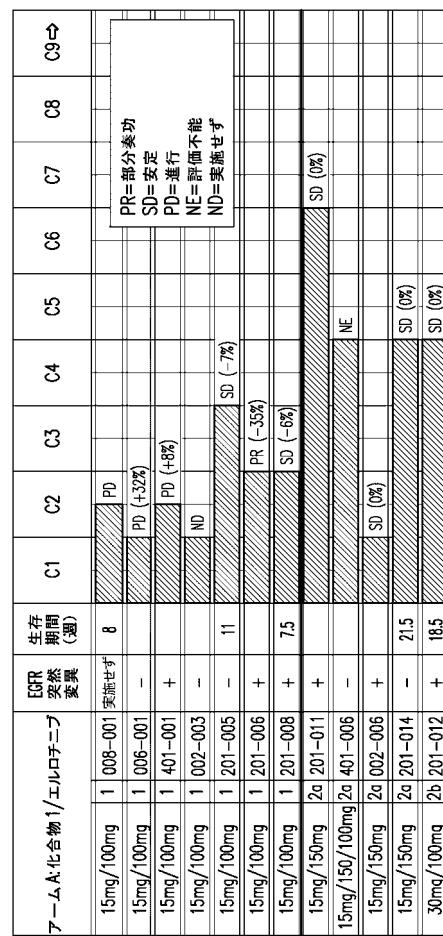


図 3A

【図 3 B】

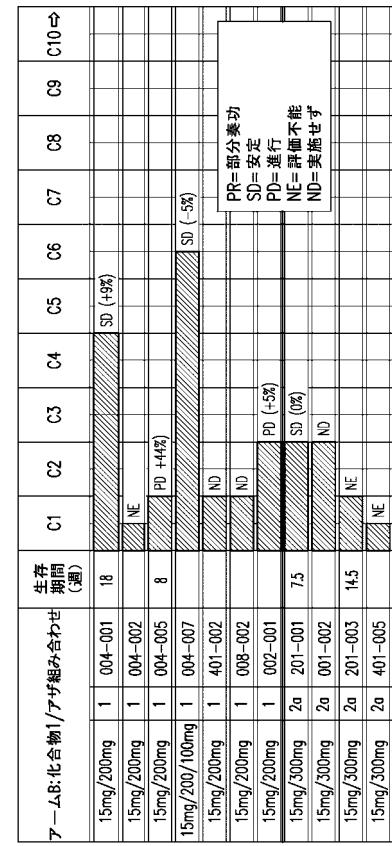


図 3B

【図 3 B - 2】

アーミュC:化合物1/アザ連続		生存期間 (週)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10⇒
30mg/200mg	2b	004-016	1.5	NE								
30mg/200/300mg	2b	401-008										
30mg/200mg	2b	006-009										
30mg/300mg	3a	001-010	6.5	NE								
30mg/300mg	3a	004-019										
30mg/300mg	3a	004-020										
30mg/300mg	3a	201-016		NE								
30/15mg/100mg	3a	006-012		NE								
30mg/300mg	3a	006-013	3.2	NE								
30mg/300mg	3a	001-011										
30/20mg/300/200mg	3a	201-019										
30mg/300mg	3a	006-015		NE								
30mg/300mg	3a	003-012		NE								
30/15mg/300/200mg	3a	003-014										

図 3B (続き)

【図 3 C】

アーミュC:化合物1/アザ組み合せ		生存期間 (週)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10⇒
15mg/300mg	2a	004-010	10.5	SD (-9%)								
15mg/300mg	2a	201-004	6.3	SD (+3%)								
15mg/300mg	2a	001-005										
15mg/300mg	2a	004-011										
30mg/200/100mg	2b	008-004		ND								
30mg/200/100mg	2b	401-003										
30mg/200/100mg	2b	004-008		ND								
30mg/200/100mg	2b	201-002	17.3	SD (-19%)								
15mg/200/100mg	2b	006-005		ND								
30mg/200mg	2b	006-004		NE								

図 3C

【図 3 C - 2】

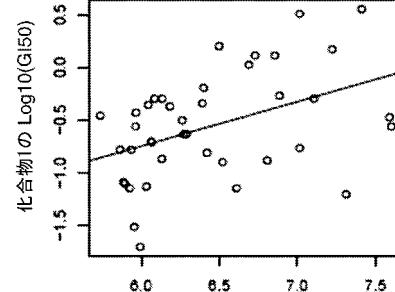
アーミュC:化合物1/アザ連続		生存期間 (週)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10⇒
30mg/200mg	2b	004-016	1.5	NE								
30mg/200/300mg	2b	401-008										
30mg/300mg	2b	006-009										
30mg/300mg	3a	001-010	6.5	NE								
30mg/300mg	3a	004-019										
30mg/300mg	3a	004-020		NE								
30mg/300mg	3a	201-016		NE								
30/15mg/100mg	3a	006-012		NE								
30mg/300mg	3a	006-013	3.2	NE								
30mg/300mg	3a	001-011										
30/20mg/300/200mg	3a	201-019										
30mg/300mg	3a	006-015		NE								
30mg/300mg	3a	003-012		NE								
30/15mg/300/200mg	3a	003-014										

図 3C (続き)

【図 4】

アーミュC:化合物1/アザ連続		生存期間 (週)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10⇒
15mg/200mg	1	004-009		ND								
15mg/200mg	1	001-003										
15mg/200mg	1	001-004										
15mg/200mg	1	401-004										
15mg/200/100mg	1	007-001										
15mg/200/100mg	1	002-002										
15mg/300/200mg	2a	201-007										
15mg/300/200mg	2a	002-005		ND								
15mg/300/200mg	2a	001-006		ND								
15mg/300/200mg	2a	001-008										
15mg/300/200mg	2a	004-018										
15mg/300mg	2a	401-009										
30mg/200mg	2b	004-013										
30mg/200mg	2b	201-010	10.8	SD (0%)								
30mg/200mg	2b	004-015		NE								

40の血液系細胞株

 $p = 0.00527$ 

23のDLBC 細胞株

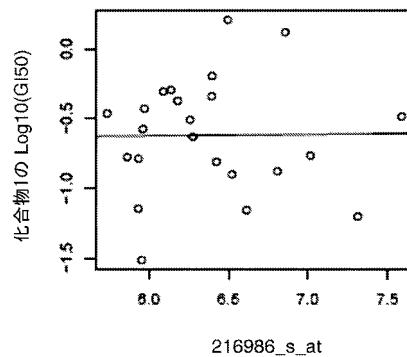
 $p = 0.96$ 

図 4

【図5】

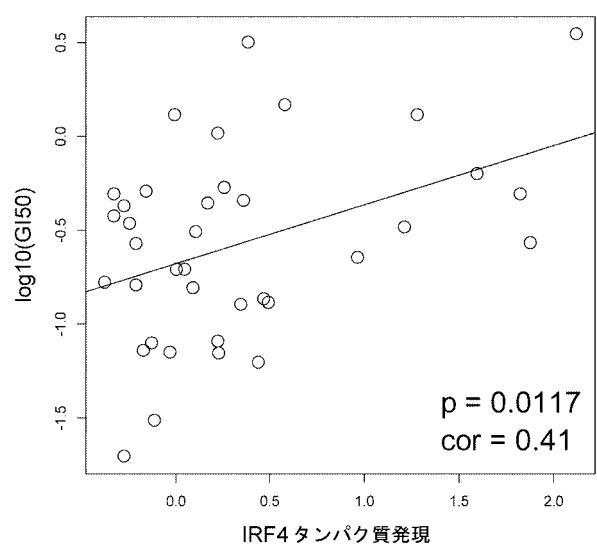
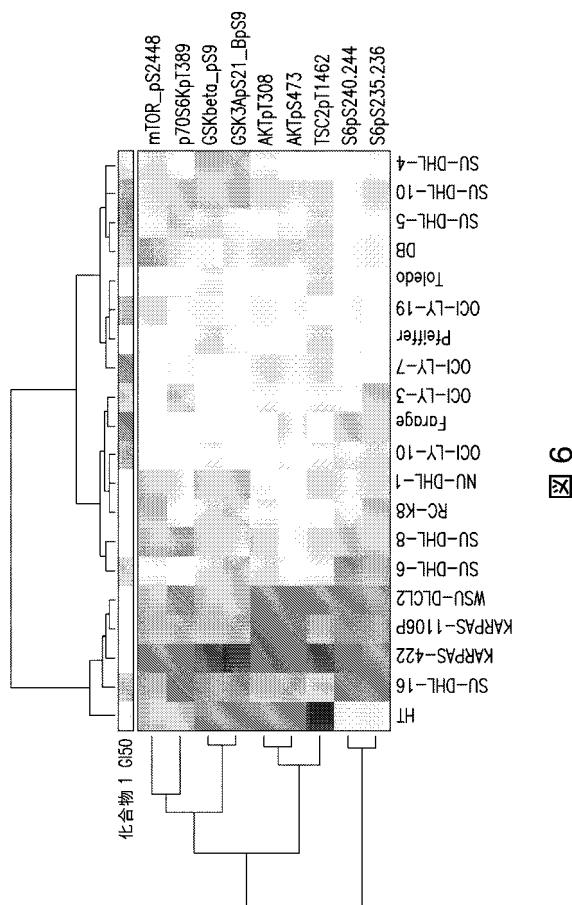


図5

【図6】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/059043

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/00 A61K31/4985 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/102613 A1 (XU SHUICHAN [US] ET AL) 25 April 2013 (2013-04-25)	1,3,5-8, 20-28, 30,31
Y	p. 49, table 6; 1209; Fig. 7b ----- -/-	1-9,14, 15,18-31
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
5 December 2014	18/02/2015	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Dahse, Thomas	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/059043

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JEFFREY J WALLIN ET AL: "GDC-0980 Is a Novel Class I PI3K/mTOR Kinase Inhibitor with Robust Activity in Cancer Models Driven by the PI3K Pathway", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, AMERICAN ASSOCIATION OF CANCER RESEARCH, US, vol. 10, no. 12, 1 December 2011 (2011-12-01), pages 2426-2436, XP002684649, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0446 [retrieved on 2011-10-13]	20-22
Y	abstract; p. 2427, last ; bridging p. 2434/2435	1-9,14, 15,18-31
X	T XIANG ET AL: "Targeting the Akt/mTOR pathway in Brca1-deficient cancers", ONCOGENE, vol. 30, no. 21, 26 May 2011 (2011-05-26), pages 2443-2450, XP055156460, ISSN: 0950-9232, DOI: 10.1038/onc.2010.603	20-22
Y	p. 2448, col. 1, first full ; Fig. 4; p. 2444, last	1-9,14, 15,18-31
X	YESIM GÖKMEN-POLAR ET AL: "Investigational drug MLN0128, a novel TORC1/2 inhibitor, demonstrates potent oral antitumor activity in human breast cancer xenograft models", BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, BO, vol. 136, no. 3, 21 October 2012 (2012-10-21), pages 673-682, XP035146298, ISSN: 1573-7217, DOI: 10.1007/S10549-012-2298-8	20-22
Y	p. 679, col. 2, last ; table 1; abstract	1-9,14, 15,18-31
	F. MERIC-BERNSTAM ET AL: "PIK3CA/PTEN Mutations and Akt Activation As Markers of Sensitivity to Allosteric mTOR Inhibitors", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 18, no. 6, 14 March 2012 (2012-03-14) , pages 1777-1789, XP055080897, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2123 title, abstract; p. 1787, col. 1, 3rd full	
	-----	-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/059043

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	B WEIGELT ET AL: "PIK3CA mutation, but not PTEN loss of function, determines the sensitivity of breast cancer cells to mTOR inhibitory drugs", ONCOGENE, vol. 30, no. 29, 21 July 2011 (2011-07-21), pages 3222-3233, XP055080671, ISSN: 0950-9232, DOI: 10.1038/onc.2011.42 title, abstract; p. 3229, col. 2 -----	1-9,14, 15,18-31
Y	WO 2013/075059 A1 (UNIV VANDERBILT [US]) 23 May 2013 (2013-05-23) p. 45, first full ; Fig. 28a-c -----	1-9,14, 15,18-31
X	WO 2011/112666 A1 (OSI PHARMACEUTICALS LLC [US]; BARR SHARON [US]; BUCK ELIZABETH A [US]);) 15 September 2011 (2011-09-15) claims 1-4 -----	20-22
Y	SU-LIN LEE ET AL: "Functional Role of mTORC2 versus Integrin-Linked Kinase in Mediating Ser473-Akt Phosphorylation in PTEN-Negative Prostate and Breast Cancer Cell Lines", PLOS ONE, vol. 8, no. 6, 19 June 2013 (2013-06-19), page e67149, XP055156832, DOI: 10.1371/journal.pone.0067149 title, abstract; Fig. 1 -----	1-9,14, 15,18-31
X,P	Jennifer J Wheler ET AL: "Anastrozole and everolimus in advanced gynecologic and breast malignancies: activity and molecular alterations in the PI3K/AKT/mTOR pathway", Oncotarget, 30 May 2014 (2014-05-30), page 3029, XP055156341, United States Retrieved from the Internet: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24912489 [retrieved on 2014-12-02] title, abstract -----	1-9,14, 15,18-31
2		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/059043

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-9, 14, 15(completely); 18-31(partially)

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2014/059043

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-9, 14, 15(completely); 18-31(partially)

directed to the use of a TOR kinase inhibitor for treating/preventing a patient having breast cancer.

2. claims: 10-13, 16, 17(completely); 18, 19, 32-35(partially)

directed to the prediction of response to or efficacy of a TOR kinase inhibitor in a patient having breast cancer

3. claims: 20-35(partially)

directed to treating/preventing with or predicting response to or efficacy of a TOR kinase inhibitor in a patient having a hematological cancer such as e.g. DLBCL or MM

4. claims: 20-35(partially)

directed to treating/preventing with or predicting response to or efficacy of a TOR kinase inhibitor in a patient having NET or a brain cancer such as e.g. GBM

5. claims: 20-35(partially)

directed to treating/preventing with or predicting response to or efficacy of a TOR kinase inhibitor in a patient having liver cancer such as e.g. HCC.

6. claims: 20-35(partially)

directed to treating/preventing with or predicting response to or efficacy of a TOR kinase inhibitor in a patient having lung cancer such as e.g. NSCLC.

7. claims: 20, 22-29, 31, 32, 34(all partially)

Claims 20, 22-29, 31-32, 34 (all partially) directed to treating/preventing with or predicting response to or efficacy of a TOR kinase inhibitor in a patient having a cancer, wherein the cancer is not any of inventions I-VI

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/US2014/059043

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2013102613	A1	25-04-2013	CA 2852921 A1 CN 103998036 A EA 201490814 A1 EP 2768500 A2 JP 2014530861 A KR 20140092336 A TW 201318626 A US 2013102613 A1 WO 2013059396 A2	25-04-2013 20-08-2014 30-09-2014 27-08-2014 20-11-2014 23-07-2014 16-05-2013 25-04-2013 25-04-2013
WO 2013075059	A1	23-05-2013	AU 2012340186 A1 CA 2856295 A1 EP 2780469 A1 US 2014303133 A1 WO 2013075059 A1	19-06-2014 23-05-2013 24-09-2014 09-10-2014 23-05-2013
WO 2011112666	A1	15-09-2011	EP 2544672 A1 JP 2013522215 A US 2013005733 A1 WO 2011112666 A1	16-01-2013 13-06-2013 03-01-2013 15-09-2011

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 N 15/00	F
C 1 2 M 1/00 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68	A
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	C 1 2 M 1/00	A
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
	A 6 1 K 31/498	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 クリストン マエ ヘゲ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94010 パーリングーム ハワード アベ. 616

(72)発明者 キアオリング ウウ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07928 チャトハム バン ホウトン アベ. 38

(72)発明者 ズヒホング ヤング

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08854 ピスカタウェイ リバークレスト ドライブ
313

(72)発明者 コンスタンティノス マプロマティス

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94521 コンコード フォルテ リン 5312

(72)発明者 エレン フィルバロフ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94121 サンフランシスコ 18トフ アベニュー 5
38

(72)発明者 タオ シ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92129 サンディエゴ グンニソ シト. 13945

F ターム(参考) 2G045 AA01 AA24 AA25 AA26 AA40 BA13 BB24 CA12 CA18 CA19
CA20 CA24 CA25 CB01 CB02 CB09 DA13 DA20 FA11 FA37
FB01 FB02 FB03 GC15 JA01
4B029 AA07 BB11 CC01 FA03 GA03
4B063 QA01 QA19 QQ02 QQ42 QQ52 QR08 QS25 QS34 QX02
4C084 AA17 NA14 ZA811 ZB261 ZC202
4C086 AA01 AA02 BC46 CB09 GA07 MA01 MA04 ZA81 ZB26 ZC20