

(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2016-527202
(P2016-527202A)

(43) 公表日 平成28年9月8日(2016.9.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 49/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/00 Z N A A	4 B 0 6 3
A 6 1 K 31/69 (2006.01)	A 6 1 K 31/69	4 C 0 7 6
A 6 1 K 51/00 (2006.01)	A 6 1 K 49/00 C	4 C 0 8 5
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 49/02 C	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	4 C 0 9 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 78 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-519586 (P2016-519586)
 (86) (22) 出願日 平成26年6月10日 (2014.6.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年2月4日 (2016.2.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/041643
 (87) 国際公開番号 W02014/200969
 (87) 国際公開日 平成26年12月18日 (2014.12.18)
 (31) 優先権主張番号 61/833, 186
 (32) 優先日 平成25年6月10日 (2013.6.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500287639
 ミレニアム ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 MILLENNIUM PHARMACE
 UTICALS, INC.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139, ケンブリッジ, ランズダウン
 ストリート 40
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (72) 発明者 ブラッドリー, ダニエル ピー.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 144, サマビル, モルバーン スト
 リート 20

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌の治療方法

(57) 【要約】

本発明は、癌をプロテアソーム阻害剤で治療する方法を提供する。本発明は、生物医学的撮像技術を使用する腫瘍特徴の測定に基づいて、患者をプロテアソーム阻害剤で治療するための方法を提供する。本発明はまた、生物医学的撮像技術によって測定されるGLUT4のレベルに基づいて、癌を有する患者を治療する方法を提供する。本発明はまた、生物医学的撮像技術によって測定される腫瘍特徴に対する治療の効果に基づいて、プロテアソーム阻害剤で癌患者を治療する方法を提供する。

【選択図】 図1

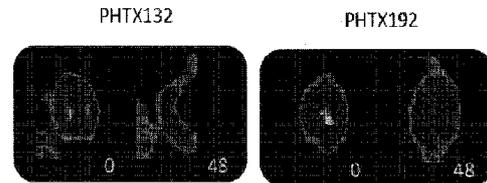


FIGURE 1

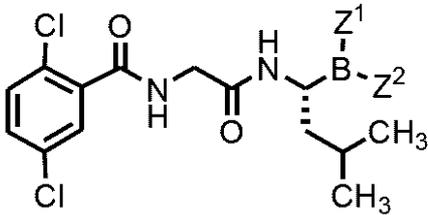
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌を有する患者を治療する方法であって、

- a) 生物医学的撮像技術によって前記癌の量を測定するステップと、
- b) 治療有効量の量の式 (I) :

【化 1 6】



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を投与するステップであって、

式中、 Z^1 及び Z^2 がそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、またはアラルコキシであるか、もしくは Z^1 及び Z^2 がともにボロン酸錯化剤に由来する部分を形成する、ステップと、

前記患者に対して、

- c) 前記量の前記生物医学的撮像測定を反復するステップと、
- d)

20

i) c) における前記量が a) における前記量よりも少ない場合、同一の用量の前記化合物で前記癌の治療を継続することと、

ii) c) における前記量が a) における前記量よりも少なくない場合、より多い用量の前記化合物で前記癌を治療することと、

iii) c) における前記量が a) における前記量よりも少なくない場合、同一の用量の前記化合物及び治療有効量の第 2 の化合物で前記癌の治療を継続することと、からなる群から選択される治療選択肢を進めるステップと、を含む、前記方法。

【請求項 2】

前記生物医学的撮像技術が、断層撮影、磁気共鳴、及び超音波からなる群から選択される、請求項 1 に記載の前記方法。

30

【請求項 3】

前記断層撮影が、ポジトロン放出断層撮影 (PET) である、請求項 2 に記載の前記方法。

【請求項 4】

前記 PET が、標準取り込み値 (SUV) の量を測定する、請求項 3 に記載の前記方法

【請求項 5】

前記 SUV が、 ^{18}F -フルオロデオキシグルコース (FDG)、 ^{18}F -フルオロ-L-チミジン (FLT)、 ^{11}C -酢酸塩、及び ^{11}C -コリンからなる群から選択される撮像剤の量である、請求項 4 に記載の前記方法。

40

【請求項 6】

前記癌が固形腫瘍を含む、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 7】

前記癌が、卵巣癌、胃癌、鼻咽頭癌、肺扁平上皮癌、黒色腫、及び結腸直腸癌からなる群から選択される、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 8】

前記癌が血液腫瘍を含む、請求項 1 に記載の前記方法。

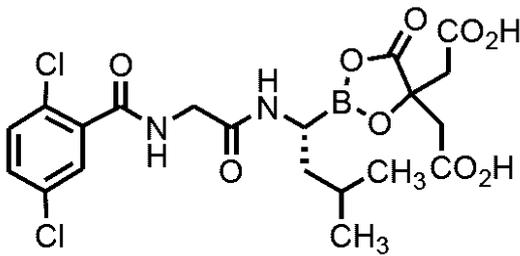
【請求項 9】

前記血液腫瘍がリンパ腫である、請求項 8 に記載の前記方法。

50

- 【請求項 10】
前記反復測定が、前記化合物での治療の 1 ~ 6 の周期の間にある、請求項 1 に記載の前記方法。
- 【請求項 11】
前記反復測定が、前記化合物での治療の第 1 の周期中にある、請求項 1 に記載の前記方法。
- 【請求項 12】
前記反復測定が、前記化合物の初回投与の 2 ~ 10 日後にある、請求項 11 に記載の前記方法。
- 【請求項 13】 10
前記反復測定が、前記化合物の 2 回の投与の後にある、請求項 11 に記載の前記方法。
- 【請求項 14】
前記反復測定が、前記化合物の初回投与の後、2 日未満にある、請求項 11 に記載の前記方法。
- 【請求項 15】
前記磁気共鳴が磁気共鳴分光法 (M R S) である、請求項 2 に記載の前記方法。
- 【請求項 16】
前記 M R S が、グルコース、乳酸塩、酢酸塩、及びコリンからなる群から選択される分子の量を測定する、請求項 15 に記載の前記方法。
- 【請求項 17】 20
前記 M R S がコリンの量を測定する、請求項 16 に記載の前記方法。
- 【請求項 18】
前記固形腫瘍が野生型 K R A S を有する、請求項 6 に記載の前記方法。
- 【請求項 19】
前記固形腫瘍が野生型 E G F R を有する、請求項 6 に記載の前記方法。
- 【請求項 20】
前記固形腫瘍が野生型 K R A S 及び野生型 E G F R を有する、請求項 6 に記載の前記方法。
- 【請求項 21】 30
前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、請求項 6 に記載の前記方法。
- 【請求項 22】
前記量が、グルコース輸送体 4 (G L U T 4) の発現の量である、請求項 1 に記載の前記方法。
- 【請求項 23】
G L U T 4 の前記発現が、G L U T 4 に結合する抗体を使用して測定される、請求項 21 に記載の前記方法。
- 【請求項 24】 40
前記式 (I) の化合物が経口投与される、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の前記方法。
- 【請求項 25】
前記式 (I) の化合物が静脈内投与される、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の前記方法。
- 【請求項 26】
前記式 (I) の化合物が、28 日周期の 1 日目、8 日目、及び 15 日目に投与される、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の前記方法。
- 【請求項 27】
前記式 (I) の化合物が、21 日周期の 1 日目、4 日目、8 日目、及び 11 日目に投与される、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の前記方法。
- 【請求項 28】 50

前記式 (I) の化合物が、式 (I I I - A) :
【化 1 7】



(I I I - A)

を特徴とするか、またはその薬学的組成物である、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 2 9】

前記生物医学的撮像技術が、断層撮影、磁気共鳴、及び超音波からなる群から選択される、請求項 2 8 に記載の前記方法。

【請求項 3 0】

前記固形腫瘍が野生型 K R A S を有する、請求項 2 8 に記載の前記方法。

【請求項 3 1】

前記固形腫瘍が野生型 E G F R を有する、請求項 2 8 に記載の前記方法。

【請求項 3 2】

前記固形腫瘍が野生型 K R A S 及び野生型 E G F R を有する、請求項 2 8 に記載の前記方法。

【請求項 3 3】

前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、請求項 2 8 に記載の前記方法。

【請求項 3 4】

前記量が、所定の癌標準、隣接する非癌組織、及び所定の技術標準からなる群から選択される量と比較して少ない、請求項 2 8 に記載の前記方法。

【請求項 3 5】

前記量が、グルコース輸送体 4 (G L U T 4) の発現の量である、請求項 2 8 に記載の前記方法。

【請求項 3 6】

前記 G L U T 4 が、G L U T 4 に結合する抗体を使用して測定される、請求項 3 5 に記載の前記方法。

【請求項 3 7】

前記抗体が ^{89}Zr 標識に結合し、前記生物医学的撮像技術がポジトロン放出断層撮影 (P E T) である、請求項 3 6 に記載の前記方法。

【請求項 3 8】

前記生物医学的撮像技術が、前記癌の前記代謝活性を測定する、請求項 2 8 に記載の前記方法。

【請求項 3 9】

前記生物医学的撮像技術が P E T である、請求項 3 8 に記載の前記方法。

【請求項 4 0】

前記 P E T 量が、3 未満の標準取り込み値 (S U V) である、請求項 3 9 に記載の前記方法。

【請求項 4 1】

前記生物医学的撮像技術が磁気共鳴分光法 (M R S) である、請求項 3 8 に記載の前記方法。

【請求項 4 2】

前記 M R S が、前記癌における、グルコース及び乳酸塩からなる群から選択される分子の前記量を測定する、請求項 4 1 に記載の前記方法。

10

20

30

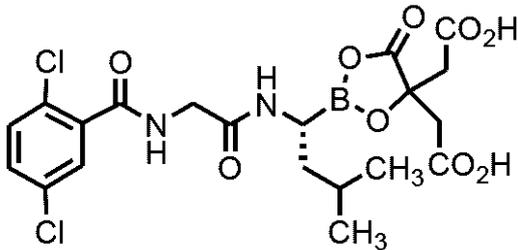
40

50

【請求項 4 3】

前記式 (I) の化合物が、式 (I I I - A) :

【化 1 8】



(I I I - A)

10

を特徴とするか、またはその薬学的組成物である、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 4 4】

前記生物医学的撮像技術が、断層撮影、磁気共鳴、及び超音波からなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の前記方法。

【請求項 4 5】

前記断層撮影が、ポジトロン放出断層撮影 (P E T) である、請求項 4 4 に記載の前記方法。

【請求項 4 6】

前記 P E T が、標準取り込み値 (S U V) の量を測定する、請求項 4 5 に記載の前記方法。

20

【請求項 4 7】

前記 S U V が、 ^{18}F -フルオロデオキシグルコース (F D G)、 ^{18}F -フルオロ-L-チミジン (F L T)、 ^{11}C -酢酸塩、及び ^{11}C -コリンからなる群から選択される撮像剤の量である、請求項 4 6 に記載の前記方法。

【請求項 4 8】

前記癌が固形腫瘍を含む、請求項 4 3 に記載の前記方法。

【請求項 4 9】

前記前記癌が、卵巣癌、胃癌、鼻咽頭癌、肺扁平上皮癌、黒色腫、及び結腸直腸癌からなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の前記方法。

30

【請求項 5 0】

前記癌が血液腫瘍を含む、請求項 4 3 に記載の前記方法。

【請求項 5 1】

前記血液腫瘍がリンパ腫である、請求項 5 0 に記載の前記方法。

【請求項 5 2】

前記反復測定が、前記化合物での治療の 1 ~ 6 の周期の間にある、請求項 4 3 に記載の前記方法。

【請求項 5 3】

前記反復測定が、前記化合物での治療の第 1 の周期中にある、請求項 4 3 に記載の前記方法。

40

【請求項 5 4】

前記反復測定が、前記化合物の初回投与の 2 ~ 10 日後にある、請求項 5 3 に記載の前記方法。

【請求項 5 5】

前記反復測定が、前記化合物の 2 回の投与の後にある、請求項 5 3 に記載の前記方法。

【請求項 5 6】

前記反復測定が、前記化合物の初回投与の後、2 日未満にある、請求項 5 3 に記載の前記方法。

【請求項 5 7】

前記磁気共鳴が磁気共鳴撮像 (M R I) である、請求項 4 4 に記載の前記方法。

50

- 【請求項 58】
前記磁気共鳴が磁気共鳴分光法（MRS）である、請求項 44 に記載の前記方法。
- 【請求項 59】
前記 MRS が、グルコース、乳酸塩、酢酸塩、及びコリンからなる群から選択される分子の量を測定する、請求項 58 に記載の前記方法。
- 【請求項 60】
前記固形腫瘍が野生型 KRAS を有する、請求項 48 に記載の前記方法。
- 【請求項 61】
前記固形腫瘍が野生型 EGFR を有する、請求項 48 に記載の前記方法。
- 【請求項 62】 10
前記固形腫瘍が野生型 KRAS 及び野生型 EGFR を有する、請求項 48 に記載の前記方法。
- 【請求項 63】
前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、請求項 48 に記載の前記方法。
- 【請求項 64】
前記量が、グルコース輸送体 4（GLUT4）の発現の量である、請求項 43 に記載の前記方法。
- 【請求項 65】 20
GLUT4 の前記量が、GLUT4 に結合する抗体を使用して測定される、請求項 64 に記載の前記方法。
- 【請求項 66】
式（III-A）の前記化合物が経口投与される、請求項 43～65 のいずれか一項に記載の前記方法。
- 【請求項 67】
式（III-A）の前記化合物が 1 つ以上のカプセルで投与される、請求項 66 に記載の前記方法。
- 【請求項 68】 30
式（III-A）の前記化合物が静脈内投与される、請求項 43～65 のいずれか一項に記載の前記方法。
- 【請求項 69】
式（III-A）の前記化合物が、28 日周期の 1 日目、8 日目、及び 15 日目に投与される、請求項 43～65 のいずれか一項に記載の前記方法。
- 【請求項 70】
式（III-A）の前記化合物が、21 日周期の 1 日目、4 日目、8 日目、及び 11 日目に投与される、請求項 43～65 のいずれか一項に記載の前記方法。
- 【請求項 71】 40
式（III-A）の前記化合物の前記量が、式 II の前記化合物の前記量に基づいて約 2.3 mg～約 5.5 mg である、請求項 43～65 のいずれか一項に記載の前記方法。
- 【請求項 72】 40
野生型 KRAS 状態を含む固形腫瘍を有する患者を治療するための方法であって、
a) 前記患者に治療有効量の治療有効量のプロテアソーム阻害剤またはその薬学的組成物を投与するステップであって、前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、ステップと、
b) 生物医学的撮像技術によって前記腫瘍活性を監視するステップと、
c) 前記固形腫瘍の前記活性が前記治療中に減少する場合、前記プロテアソーム阻害剤での治療を継続するステップと、を含む、前記方法。
- 【請求項 73】
前記プロテアソーム阻害剤を投与する前に、前記生物医学的撮像技術を実行するステップを更に含む、請求項 72 に記載の前記方法。 50

【請求項 7 4】

前記生物医学的撮像技術が、ポジトロン放出断層撮影、磁気共鳴撮像、及び磁気共鳴分光法からなる群から選択される、請求項 7 2 に記載の前記方法。

【請求項 7 5】

前記生物医学的撮像技術がポジトロン放出断層撮影である、請求項 7 4 に記載の前記方法。

【請求項 7 6】

前記活性が、前記プロテアソーム阻害剤での治療の周期における初回投与の後、10日以内に測定される、請求項 7 2 に記載の前記方法。

【請求項 7 7】

前記プロテアソーム阻害剤が、ペプチジルボロン酸及びペプチジルエポキシケトンからなる群から選択される、請求項 7 2 に記載の前記方法。

10

【請求項 7 8】

前記プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブ、カルフィリゾミブ、ONX-0912、及びCEP-18870、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的組成物からなる群から選択される、請求項 7 2 に記載の前記方法。

【請求項 7 9】

前記ペプチジルボロン酸が、ボルテゾミブ、クエン酸イキサゾミブ、及び[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-[(6-フェニル-ピリジン-2-カルボニル)アミノ]-1-オキソ-ブチル]アミノ]-3-メチルブチル]ボロン酸からなる群から選択される、請求項 7 8 に記載の前記方法。

20

【請求項 8 0】

前記固形腫瘍が野生型EGFR状態を更に含む、請求項 7 2 に記載の前記方法。

【請求項 8 1】

野生型EGFR状態を含む固形腫瘍を有する患者を治療するための方法であって、

a) 前記患者に治療有効量の治療有効量のプロテアソーム阻害剤またはその薬学的組成物を投与するステップであって、前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、ステップと、

b) 生物医学的撮像技術によって前記腫瘍活性を監視するステップと、

c) 前記固形腫瘍の前記活性が前記治療中に減少する場合、前記プロテアソーム阻害剤での治療を継続するステップと、を含む、前記方法。

30

【請求項 8 2】

前記プロテアソーム阻害剤を投与する前に、前記生物医学的撮像技術を実行するステップを更に含む、請求項 8 1 に記載の前記方法。

【請求項 8 3】

前記生物医学的撮像技術が、ポジトロン放出断層撮影、磁気共鳴撮像、及び磁気共鳴分光法からなる群から選択される、請求項 8 1 に記載の前記方法。

【請求項 8 4】

前記生物医学的撮像技術がポジトロン放出断層撮影である、請求項 8 3 に記載の前記方法。

40

【請求項 8 5】

前記活性が、前記プロテアソーム阻害剤での治療の周期における初回投与の後、10日以内に測定される、請求項 8 1 に記載の前記方法。

【請求項 8 6】

前記プロテアソーム阻害剤が、ペプチジルボロン酸及びペプチジルエポキシケトンからなる群から選択される、請求項 8 1 に記載の前記方法。

【請求項 8 7】

前記プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブ、カルフィリゾミブ、ONX-0912、及びCEP-18870、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的組成物からなる群から選択される、請求項 8 1 に記載の前記方法。

50

【請求項 88】

前記ペプチジルボロン酸が、ボルテゾミブ、クエン酸イキサゾミブ、及び〔(1R)-1-[[(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(6-フェニル-ピリジン-2-カルボニル)アミノ]-1-オキソ-ブチル]アミノ]-3-メチルブチル]ボロン酸からなる群から選択される、請求項 87 に記載の前記方法。

【請求項 89】

プロテアソーム阻害剤での治療に対して非応答性である非血液癌患者を特定する方法であって、生物医学的撮像技術によって前記癌の活性を測定することと、前記プロテアソーム阻害剤の投与を提供することと、少なくとも 24 時間後に前記癌の活性を測定することと、を含み、少なくとも 24 時間後の前記癌の活性が、変化しないか、または非応答性患者における基線から約 +20% ~ 約 -20% 以内でのみ変化する、前記方法。

10

【請求項 90】

前記患者が、肺癌及び結腸癌からなる群から選択される非血液癌を有する、請求項 89 に記載の前記方法。

【請求項 91】

前記活性の第 2 の測定が、前記プロテアソーム阻害剤の前記投与後 10 日間以内にある、請求項 89 に記載の前記方法。

【請求項 92】

前記生物医学的撮像技術が、ポジトロン放出断層撮影、磁気共鳴撮像、及び磁気共鳴分光法からなる群から選択される、請求項 89 に記載の前記方法。

20

【請求項 93】

前記癌の活性が、代謝活性、増殖量、及び拡散率からなる群から選択される、請求項 89 に記載の前記方法。

【請求項 94】

前記非応答性患者が、前記患者からの腫瘍細胞を含む試料中に少なくとも 1 つの K R A S 変異を有する、請求項 89 に記載の前記方法。

【請求項 95】

前記少なくとも 1 つの K R A S 変異が活性化変異である、請求項 94 に記載の前記方法。

【請求項 96】

少なくとも 1 つの K R A S 変異の前記存在または不在が、前記変異を含むことが疑われる前記腫瘍の一部を配列決定することによって決定される、請求項 94 に記載の前記方法。

30

【請求項 97】

前記部分が、コドン 12、コドン 13、またはコドン 61 を含む、配列番号 2 またはその一部を含む、請求項 96 に記載の前記方法。

【請求項 98】

前記プロテアソーム阻害剤が、ペプチジルボロン酸及びペプチジルエポキシケトンからなる群から選択される、請求項 89 ~ 97 のいずれか一項に記載の前記方法。

【請求項 99】

前記ペプチジルボロン酸が、ボルテゾミブ、クエン酸イキサゾミブ、及び〔(1R)-1-[[(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(6-フェニル-ピリジン-2-カルボニル)アミノ]-1-オキソ-ブチル]アミノ]-3-メチルブチル]ボロン酸からなる群から選択される、請求項 98 に記載の前記方法。

40

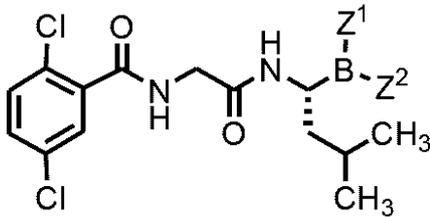
【請求項 100】

癌を有する患者を治療する方法であって、

a) 生物医学的撮像技術によって前記癌の量を測定するステップであって、前記癌が固形腫瘍を含む、ステップと、

b) 治療有効量の式 (I) :

【化 19】



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を投与するステップであって、

10

式中、 Z^1 及び Z^2 がそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、またはアラルコキシであるか、もしくは Z^1 及び Z^2 がともにボロン酸錯化剤に由来する部分を形成する、ステップと、

前記患者に対して、

c) 前記量の前記生物医学的撮像測定を反復するステップと、

d)

i) c) における前記量が a) における前記量よりも多い場合、同一の用量の前記化合物で前記癌の治療を継続することと、

ii) c) における前記量が a) における前記量よりも多くない場合、より多い用量の前記化合物で前記癌を治療することと、

20

iii) c) における前記量が a) における前記量よりも多くない場合、同一の用量の前記化合物及び治療有効量の第 2 の化合物で前記癌の治療を継続することと、からなる群から選択される治療選択肢を進めるステップと、を含む、前記方法。

【請求項 101】

前記生物医学的撮像技術が磁気共鳴撮像 (MRI) である、請求項 100 に記載の前記方法。

【請求項 102】

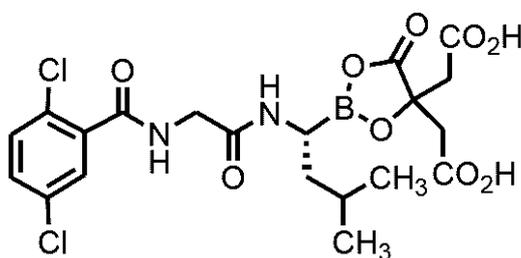
前記 MRI が、前記癌の拡散率の量を測定する、請求項 101 に記載の前記方法。

【請求項 103】

前記式 (I) の化合物が、式 (III-A) :

30

【化 20】



(III-A)

を特徴とするか、またはその薬学的組成物である、請求項 100 に記載の前記方法。

40

【請求項 104】

前記反復測定が、前記化合物の前記投与の後、10日以内にある、請求項 100 に記載の前記方法。

【請求項 105】

プロテアソーム阻害剤での治療に対して応答性である非血液癌患者を特定する方法であって、生物医学的撮像技術によって前記癌の活性を測定することと、前記プロテアソーム阻害剤の投与を提供することと、少なくとも 24 時間後に前記癌の活性を測定することと、を含み、少なくとも 24 時間後の前記癌の活性が減少する、前記方法。

【請求項 106】

前記活性が、応答性患者における基線から約 20% を超えて減少する、請求項 105 に

50

記載の前記方法。

【請求項 107】

前記患者が、肺癌及び結腸癌からなる群から選択される非血液癌を有する、請求項 105 に記載の前記方法。

【請求項 108】

前記活性の第 2 の測定が、前記プロテアソーム阻害剤の前記投与後 10 日間以内にある、請求項 105 に記載の前記方法。

【請求項 109】

前記生物医学的撮像技術が、ポジトロン放出断層撮影、磁気共鳴撮像、及び磁気共鳴分光法からなる群から選択される、請求項 105 に記載の前記方法。

10

【請求項 110】

前記癌の活性が、代謝活性、増殖量、及び拡散率からなる群から選択される、請求項 105 に記載の前記方法。

【請求項 111】

前記患者が野生型 K R A S を有する、請求項 105 に記載の前記方法。

【請求項 112】

前記患者が野生型 E G F R を有する、請求項 105 に記載の前記方法。

【請求項 113】

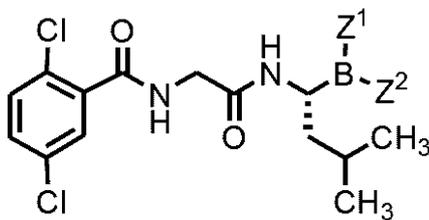
癌を有する患者を治療する方法であって、

a) 生物医学的撮像技術によって前記癌の特徴の量を測定するステップであって、前記癌が固形腫瘍を含み、前記特徴が腫瘍表面の外見、代謝活性、及び代謝能力からなる群から選択される、ステップと、

20

b) 前記量が少ない場合、前記患者に対して、治療有効量の式 (I) :

【化 21】



(I)

30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を投与することであって、

式中、Z¹ 及び Z² がそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、またはアラルコキシであるか、もしくは Z¹ 及び Z² がともにボロン酸錯化剤に由来する部分を形成する、ステップと、

を含む、前記方法。

【請求項 114】

前記生物医学的撮像技術が、断層撮影、磁気共鳴、及び超音波からなる群から選択される、請求項 113 に記載の前記方法。

40

【請求項 115】

前記固形腫瘍が野生型 K R A S を有する、請求項 113 に記載の前記方法。

【請求項 116】

前記固形腫瘍が野生型 E G F R を有する、請求項 113 に記載の前記方法。

【請求項 117】

前記固形腫瘍が野生型 K R A S 及び野生型 E G F R を有する、請求項 113 に記載の前記方法。

【請求項 118】

前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、請求項 113 に記載の前記方法。

50

【請求項 1 1 9】

前記特徴が代謝活性または代謝能力である、請求項 1 1 3 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 0】

前記量が、所定の癌標準、隣接する非癌組織、及び所定の技術標準からなる群から選択される量と比較して少ない、請求項 1 1 3 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 1】

前記特徴が代謝能力であり、前記量がグルコース輸送体 4 (G L U T 4) 発現である、請求項 1 2 0 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 2】

前記 G L U T 4 発現が、G L U T 4 に結合する抗体を使用して測定される、請求項 1 2 1 に記載の前記方法。

10

【請求項 1 2 3】

前記生物医学的撮像技術がポジトロン放出断層撮影 (P E T) である、請求項 1 2 2 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 4】

前記 P E T が、抗 G L U T 4 抗体に直接的または間接的に結合する ^{89}Zr 標識を測定する、請求項 1 2 3 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 5】

前記特徴が前記癌の代謝活性である、請求項 1 1 9 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 6】

前記生物医学的撮像技術が P E T である、請求項 1 2 5 に記載の前記方法。

20

【請求項 1 2 7】

前記量がグルコースの取り込みである、請求項 1 2 6 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 8】

前記グルコースの取り込みが、3 未満の標準取り込み値 (S U V) を有する、請求項 1 2 7 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 9】

前記生物医学的撮像技術が磁気共鳴分光法 (M R S) である、請求項 1 2 2 に記載の前記方法。

【請求項 1 3 0】

前記量が、グルコース及び乳酸塩からなる群から選択される分子の量である、請求項 1 2 9 に記載の前記方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、2013 年 6 月 10 日に提出された、米国仮出願番号第 61 / 833, 186 号に対する優先権を主張する。前述の出願の内容の全体が、本明細書に参照によって組み込まれる。

【0 0 0 2】

40

配列表

配列表の内容は、本明細書に添えて複製が電子的に提出される。各複製は、2014 年 6 月 4 日に作製され、「sequence listing . txt」及び「sequence listing . pdf」と称する、配列表ファイルのコピーを有し、35.1 kb (35,975 バイト) のサイズを有する。電子的 sequence listing . txt ファイル中の配列表の内容の全体が、本明細書に参照によって組み込まれる。

【0 0 0 3】

本発明は、癌をプロテアソーム阻害剤で治療する方法を提供する。

【背景技術】

【0 0 0 4】

50

癌は、制御されない細胞増殖または調節不全の細胞増殖、減少した細胞分化、周囲の組織を侵す不適切な能力、及び/または異所的な部位で新規成長を確立する能力を特徴とする細胞障害である。関与する特定の癌に応じて、癌の治療は、手術、放射線療法、及び化学療法を伴い得る。癌を有する患者のための、新規かつ改善した治療に対する継続する必要性が存在する。

【0005】

プロテアソーム阻害は、癌治療における重要な新規の戦略を提示する。King et al., Science 274:1652-1659 (1996) は、細胞周期の調節、腫瘍性成長、及び転移における、ユビキチン-プロテアソーム経路の重要な役割を記載する。その筆者は、サイクリンを含むいくつかの重要な調節タンパク質、ならびにサイクリン依存性キナーゼ p21 及び p27^{KIP1} が、ユビキチン-プロテアソーム経路によって細胞周期中に時間的に分解されることを教示する。これらのタンパク質の規則的な分解は、細胞が細胞周期を進行し、有糸分裂を受けるために必要とされる。

プロテアソーム阻害剤である VELCADE (登録商標) (ボルテゾミブ; N-2-ピラジンカルボニル-L-フェニルアラニン-L-ロイシンボロン酸) は、規制の承認を達成する第1のプロテアソーム阻害剤である。Mitsiades et al., Current Drug Targets, 7:1341 (2006) は、少なくとも1つの前述の治療を受けた複数の骨髄腫患者の治療のためのボルテゾミブの承認につながる臨床研究を概説する。Fisher et al., J. Clin. Oncol., 30:4867 は、再発または難治性マントル細胞リンパ腫を有する患者における、ボルテゾミブの活性を確認する国際的多施設第 I 相試験を記載する。Ishii et al., Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 7:359 (2007)、及び Roccaro et al., Curr. Pharm. Biotech., 7:1341 (2006) は、ボルテゾミブの抗腫瘍活性に寄与し得るいくつかの細胞機序を考察する。プロテアソーム阻害剤である MLN9708 [2, 2 - {2 - [(1R) - 1 - ({[(2, 5 - ジクロロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) - 3 - メチルブチル] - 5 - オキソ - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 4, 4 - ジイル} 二酢酸] は、現在血液癌及び固形癌について臨床評価を受けている。MLN9708 は、水溶液または血漿に対する暴露時に、活性形態である [(1R) - 1 - ({[(2, 5 - ジクロロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) - 3 - メチルブチル] ボロン酸 (MLN2238) に急速に加水分解する、クエン酸エステルである。MLN9708 は、様々な血液腫瘍及び固形腫瘍異種移植モデルにおいて抗腫瘍活性を示している (Kupperman et al. (2010) Cancer Res. 70:1970-1980)。プロテアソーム阻害剤での治療によって最も利益を得るであろう癌患者を特定するための更なる必要性が存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】King et al., Science 274:1652-1659 (1996)

【非特許文献2】Mitsiades et al., Current Drug Targets, 7:1341 (2006)

【非特許文献3】Fisher et al., J. Clin. Oncol., 30:4867

【非特許文献4】Ishii et al., Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 7:359 (2007)

【非特許文献5】Roccaro et al., Curr. Pharm. Biotech., 7:1341 (2006)

【非特許文献6】Kupperman et al. (2010) Cancer Res. 70:1970-1980

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

癌の程度または治療の結果を決定するための典型的な方法は、遺伝子型または表現型、例えば組織学的分析のために、腫瘍組織を採取するための生検などの観血的方法を用い得る。本発明は、患者における腫瘍を治療する、または疾病を管理するための適切な治療レジメンを決定、評価、勧告、または提供するための、非観血的方法を提供する。本明細書に開示されるキット及び方法を使用して治療を監視することは、好ましくない結果の可能性を特定し、それらの防止、したがって治療レジメンの調整を通して罹患率、死亡率、治療コストを省くこと、治療の休止、または併用療法の使用を可能にし得る。

10

【0008】

本発明は、非観血的生物医学的撮像結果に基づく、MLN 9708での癌の治療に関する。一態様において、本発明は、MLN 9708に対して応答性である癌について測定される、物理的量及び生理的量の理解に関する。一実施形態において、本発明は、MLN 9708に対して応答性である腫瘍の代謝活性の量に関する。別の態様において、本発明、MLN 9708に対して応答性である腫瘍の代謝活性の減少に関する。別の態様において、本発明は、MLN 9708に対して応答性である腫瘍の拡散率の増加に関する。したがって、本発明は、患者腫瘍の非観血的測定がMLN 9708に対する応答性を示す場合、MLN 9708を有する癌患者を治療することを特色とする。

20

【0009】

本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献の内容の全体は、参照によって組み込まれる。

【0010】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の発明を実施するための形態及び図面から、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】MLN 2238の投与前及び48時間後の、代表的な原発性ヒト肺腺癌異種移植腫瘍のFDG-PET画像を示す。PHTX 132腫瘍は応答性であり、PHTX 192は非応答性であった。

30

【図2】図2A~2D。原発性ヒト肺腺癌異種移植腫瘍、応答性PHTX 132、及び非応答性PHTX 192を有する動物の群の、FDG-PETによって測定された、平均値(+/-)S標準誤差、ならびに基線に正規化されたSUV平均(図2A及び2C)及びSUV最大(図2B及び2D)の定量化を示す。

【図3】FDG-PETによって測定される、原発性ヒト肺腺癌異種移植腫瘍PHTX 132に対するMLN 9708処置(11mg/kg)の効果の時間経過を示す。平均のSUV_{ave}は、治療の48時間後までに有意に減少した。

【図4】FDG-PETによって測定される平均SUV_{ave}として示される、原発性ヒト肺腺癌異種移植腫瘍PHTX 132及びPHTX 24Cに対するMLN 9708処置の効果の時間経過を示す。

40

【図5】FDG-PETによって測定される平均SUV_{ave}として示される、原発性ヒト肺腺癌異種移植腫瘍PHTX 192に対するMLN 9708処置の効果の時間経過を示す。

【図6A】図6は、FDG-PETによって測定される平均SUV_{ave}として示される、同質遺伝子細胞株SW48(図6A)またはKRAS中にG13D変異を有するSW48(図6B)からの腫瘍成長に対するMLN 9708処置の効果の時間経過を示す。

【図6B】図6は、FDG-PETによって測定される平均SUV_{ave}として示される、同質遺伝子細胞株SW48(図6A)またはKRAS中にG13D変異を有するSW48(図6B)からの腫瘍成長に対するMLN 9708処置の効果の時間経過を示す。

【図7】結腸癌HT29、結腸癌HCT-116、及び肺癌H460細胞株からの3次元

50

インビトロ培養（OTOC）成長に対するMLN9708処理の効果の時間経過を示す。基線FDG取り込みからの変化パーセントを、チェレンコフ発光撮像によって測定した。

【図8】同質遺伝子細胞株SW48（図6A）またはKRAS中にG13D変異を有するSW48からの3次元インビトロ培養（OTOC）成長に対するMLN9708処理の効果の時間経過を示す。基線FDG取り込みからの変化パーセントを、チェレンコフ発光撮像によって測定した。

【図9】FDG-PETによって測定される平均SUV_{ave}として示される、原発性ヒト肺腺癌異種移植腫瘍PHTX192に対するMLN2238処置の効果の時間経過を示す。

【図10】FDG-PETによって測定される平均SUV_{ave}として示される、原発性ヒト肺腺癌異種移植腫瘍PHTX132に対するMLN2238処置の効果の時間経過を示す。

【図11】FDG-PETによって測定される平均SUV_{ave}として示される、WSU-DLCL2異種移植腫瘍に対するMLN2238処置の効果の時間経過を示す。

【図12】FDG-PETによって測定される平均SUV_{ave}として示される、PHTX-9C異種移植原発性ヒト結腸腫瘍に対するMLN2238処置の効果の時間経過を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

癌患者における治療についての継続した問題のうちの1つは、治療に対する応答における個々の差である。成功した癌治療の開発における進歩が進行する一方で、患者の一部集団のみが、任意の特定の治療に対して応答する。多くの利用可能な癌治療の狭い治療指標及び毒性の潜在性ととも、そのような差次的な応答は、患者が不要、無効、かつ潜在的に有害ですらある治療レジメンを受けることに寄与する可能性がある。設計された治療を個々の患者を治療するために最適化することができれば、そのような状況は低減または排除すらされ得る。更に、治療の早期の過程で患者が治療に対して応答性であるかどうかを決定することは、全体として成功する患者治療のために、治療計画を調整する早期の機会を提供し得る。したがって、特定の癌治療を与えられるときに好ましい結果を有することが期待される特定の癌患者、ならびにより積極的な癌治療及び/または代替の癌治療、例えば、患者に与えられる従来または現在の癌治療に対する代替手段を使用することで好ましい結果を有し得る特定の癌患者を特定する必要性が存在する。したがって、特定の癌阻害治療によって利益を得るであろう、例えば液体腫瘍（リンパ腫、白血病、及び骨髄腫など）を有する患者などの血液癌患者、及び例えば固形腫瘍（例えば、非小細胞肺癌、結腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、黒色腫、頭部及び頸部癌、前立腺癌、または腎臓細胞癌）を有する患者などの非血液癌患者を含む癌患者、ならびにより積極的な癌治療及び/または代替の癌阻害治療、例えば患者が受ける、または受けている癌治療または治療に対する代替手段によって利益を得る患者の診断、予後、及び監視を提供し、したがって適切な予防的措置をもたらすことが有益である。

【0013】

本発明は、MLN9708などのプロテアソーム阻害剤で癌を治療するための方法を提供し、癌は、1つ以上の生物医学的撮像技術による物理的量及び/または生理的量の測定により特徴づけられる。いくつかの実施形態において、本発明は、その原発性または転移性腫瘍画像が少ない量の測定される特徴を有するとして特徴づけられる患者に対して、治療有効量のプロテアソーム阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的組成物を投与することを含む、癌を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、生物医学的撮像技術によって患者の腫瘍の特徴の量を測定することと、治療有効量のプロテアソーム阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的組成物を癌患者に投与することと、少なくとももう1回腫瘍の特徴の量を測定することと、その後量間の差に基づいて、治療を継続するか、または治療を修正することと、を含む、癌を治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、特徴は、表面特性ま

10

20

30

40

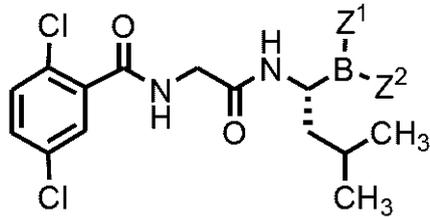
50

たは拡散率などのように物理的である。他の実施形態において、特徴は、代謝活性または代謝能力などのように生理的である。

【0014】

一態様において、本発明は、生物医学的撮像技術によって癌の特徴の量を測定することであって、癌は、固形腫瘍もしくは生物医学的撮像技術で検出可能または定量化可能な領域を含む、測定することと、測定が化合物に対する応答性を示す場合、患者に対して、治療有効量の式(I)：

【化1】



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を投与することであって、

式中、 Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、またはアラルコキシであるか、もしくは Z^1 及び Z^2 がともにボロン酸錯化剤に由来する部分を形成する、投与することと、

20

を含む、癌を治療するための方法を提供する。

【0015】

一実施形態において、固形腫瘍は肺癌である。別の実施形態において、固形腫瘍は結腸癌である。

【0016】

一実施形態において、癌は、その遺伝子型が野生型 KRAS (v - K i - r a s 2 カーステンラット肉腫ウイルス性癌相同体) を含む、腫瘍を含む。一実施形態において、腫瘍は、野生型 KRAS または変異コドン 146 を有する KRAS を有する。

【0017】

一実施形態において、特徴は代謝能力である。そのような一実施形態において、量は、グルコース輸送体 4 (GLUT4) 発現の量であり得る。別の実施形態において、特徴は代謝活性であり、量はグルコース取り込みの量または代謝物の量であり得る。別の実施形態において、特徴は腫瘍表面であり、量は腫瘍表面の粗さの量であり得る。いくつかの実施形態において、量は、その癌が化合物(I)またはその薬学的組成物に対して応答性である患者において少ない。例えば、応答性癌は、少ない GLUT4 量を有する腫瘍を有し得る。別の例において、応答性癌は、低い代謝活性を有する腫瘍を有し得る。別の例において、応答性癌は、少ない量の表面粗さを有し得る。一実施形態において、量は、患者において見られる、類似した型の癌の撮像に関する事前の経験に基づいて、低く決定され得る。別の実施形態において、量は、患者における非癌性組織の測定に基づいて、低く決定され得る。別の実施形態において、量は、アッセイ標準または機器校正範囲に基づいて、

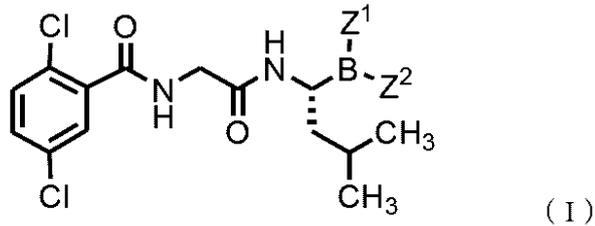
30

40

【0018】

一態様において、本発明は、生物医学的撮像技術によって癌の代謝活性の量を測定することと、代謝活性の量が少ない場合、患者に対して、治療有効量の式(I)：

【化 2】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を投与することと、

10

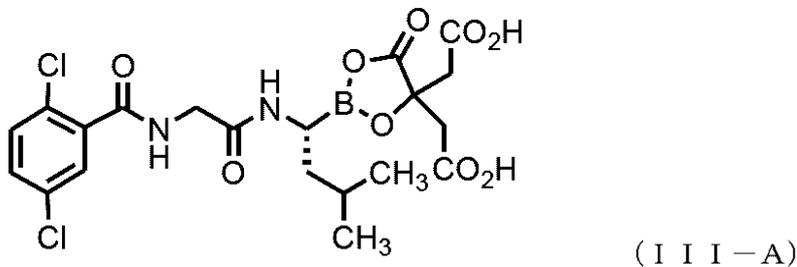
Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルコキシ、またはアラルコキシであるか、もしくは Z^1 及び Z^2 がともにボロン酸錯化剤に由来する部分を形成する、投与することと、

を含む、癌を治療するための方法を提供する。

【0019】

いくつかの実施形態において、癌を治療するための方法は、生物医学的撮像技術によって癌の特徴の量を測定することと、量が少ない場合、治療有効量の式 (III - A) :

【化 3】



20

の化合物、またはその薬学的組成物を投与することと、を含む。

【0020】

一実施形態において、特徴は代謝能力である。そのような一実施形態において、量はグルコース輸送体 4 (GLUT 4) 発現の量であり得る。別の実施形態において、特徴は代謝活性である。そのような一実施形態において、量は、グルコースまたはグリコーゲンなどの糖の取り込みまたは量、もしくは乳酸塩などの代謝物の量であり得る。別の実施形態において、特徴は腫瘍表面であり、量は粗さであり得る。いくつかの実施形態において、量は、その癌が化合物 (III - A) またはその薬学的組成物に対して応答性である患者において少ない。例えば、応答性癌は、少ない GLUT 4 量を有する腫瘍を有し得る。別の例において、応答性癌は、低い代謝活性量を有する腫瘍を有し得る。別の例において、応答性癌は、少ない量の表面粗さを有し得る。一実施形態において、量は、患者において見られる、類似した型の癌の撮像に関する事前の経験に基づいて、低く決定され得る。別の実施形態において、量は、患者における非癌性組織の測定に基づいて、低く決定され得る。別の実施形態において、量は、アッセイ標準または機器校正範囲に基づいて、低く決定され得る。

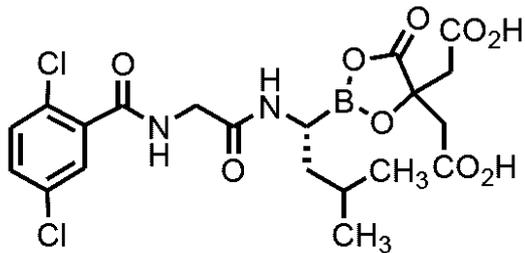
30

40

【0021】

いくつかの実施形態において、癌を治療するための方法は、生物医学的撮像技術によって癌の代謝活性の量を測定することと、代謝活性の量が少ない場合、患者に対して、治療有効量の式 (III - A) :

【化4】



(III-A)

の化合物、またはその薬学的組成物を投与することと、
を含む。

10

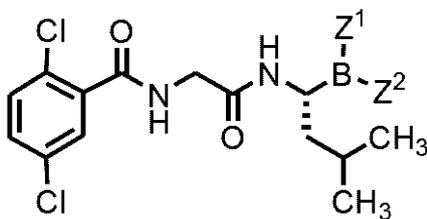
【0022】

一実施形態において、癌は肺癌である。別の実施形態において、癌は結腸癌である。

【0023】

一態様において、本発明は、生物医学的撮像技術によって癌の特徴の量を測定することと、患者に対して、治療有効量の式(I)：

【化5】



(I)

20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を投与することと、

Z¹ 及び Z² がそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルコキシ、またはアラルコキシであるか、もしくは Z¹ 及び Z² がともにボロン酸錯化剤に由来する部分を形成する、投与することと、

測定を反復することと、第2の測定における量対第1の測定における量の関係、すなわち量が減少したかどうか、例えば第2の測定における量が第1の測定における量よりも少ないかどうかに基づいて、3つの型の治療のうちの1つを与えることと、を含む、癌を治療するための方法を提供する。

30

【0024】

一実施形態において、癌は固形腫瘍を含む。一実施形態において、固形腫瘍は肺癌である。別の実施形態において、固形腫瘍は結腸癌である。別の実施形態において、癌は血液腫瘍を含む。一実施形態において、血液腫瘍は、びまん性大細胞型リンパ腫(DLCL)などのリンパ腫である。別の実施形態において、癌は、その遺伝子型が野生型KRAS(v-Ki-ras2カーステンラット肉腫ウイルス性癌相同体)を含む、腫瘍を含む。一実施形態において、腫瘍は、野生型KRASまたは変異コドン146を有するKRASを有する。

40

【0025】

一実施形態において、量の第2の測定は、式(I)の化合物、その塩、その組成物、またはその無水ボロン酸の投与の後早くにある。この実施形態において、式(I)の化合物の投与と第2の測定との間の時間は短い。いくつかの実施形態において、測定は、再度反復される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物の別の投与の前に、更なる反復測定(複数可)が実行される。更なる反復測定は、第2の測定を確認し得る。

【0026】

一実施形態において、特徴は代謝能力である。そのような一実施形態において、量はグルコース輸送体4(GLUT4)発現の量であり得る。別の実施形態において、特徴は代

50

謝活性である。そのような一実施形態において、量は、グルコースまたはグリコーゲンなどの糖の取り込みまたは量、もしくは乳酸塩などの代謝物の量であり得る。別の実施形態において、特徴は腫瘍表面であり、量は粗さであり得る。

【0027】

一実施形態において、第2の測定の量は、第1の測定と比較して減少する。そのような一実施形態において、患者は、化合物(I)、その塩、またはその薬学的組成物に対して応答性である癌を有する。例えば、応答性癌において、第2の測定におけるGLUT4の量は、第1の測定と比較して、第2の測定において減少する。応答性癌の別の例において、腫瘍代謝活性の量は、第1の測定と比較して、第2の測定において減少する。応答性癌の別の例において、表面粗さの量は、第1の測定と比較して、第2の測定において減少する。応答性癌の一実施形態において、方法は、第1の投与と同一の用量、レジメン、または計時での化合物(I)、その塩、またはその薬学的組成物の投与を継続することを含む。

10

【0028】

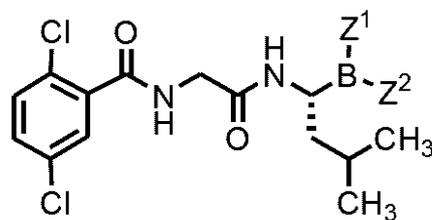
別の実施形態において、第2の測定の量は、第1の測定と比較して減少しない。そのような一実施形態において、患者は、第2の測定前に投与される化合物(I)、その塩、またはその薬学的組成物の用量に対して応答性でない癌を有する。非応答性癌の一実施形態において、方法は、第1の投与と比較して、より多い用量、より頻繁な計時、もしくは化合物(I)、その塩、またはその薬学的組成物の生物学的利用率を増加させる経路によるものなどのより積極的なレジメンでの化合物(I)、その塩、またはその薬学的組成物の投与を含む。非応答性癌の別の実施形態において、方法は、第1の投与と同一の用量、レジメン、または計時での化合物(I)、その塩、またはその薬学的組成物の投与を継続することと、第2の治療剤で治療することと、もまた含む。

20

【0029】

一態様において、本発明は、生物医学的撮像技術によって癌の代謝活性の量を測定することと、患者に対して、治療有効量の式(I)：

【化6】



30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を投与することと、

Z¹ 及び Z² がそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、またはアラルコキシであるか、もしくは Z¹ 及び Z² がともにボロン酸錯化剤に由来する部分を形成する、投与することと、

測定を反復することと、第2の測定における量対第1の測定における量の関係に基づいて、3つの型の治療のうちの1つを与えることと、を含む、癌を治療するための方法を提供する。

40

【0030】

治療選択肢は、i) 第2の測定における量が第1の測定における量よりも少ない場合、同一の用量の化合物で癌の治療を継続することと、ii) 第2の測定における量が第1の測定における量よりも少なくない場合、より多い用量の化合物で癌を治療することと、iii) 第2の測定における量が第1の測定における量よりも少なくない場合、同一の用量の化合物及び治療有効量の第2の化合物で癌の治療を継続することと、を含み得る。

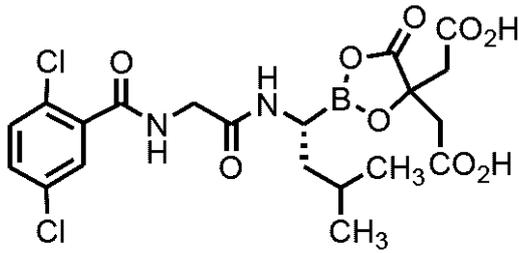
【0031】

いくつかの実施形態において、癌を治療するための方法は、生物医学的撮像技術によっ

50

て癌の特徴の量を測定することと、患者に対して、治療有効量の式 (I I I - A) :

【化 7】



(I I I - A)

の化合物、またはその薬学的組成物を投与することと、

10

測定を反復することと、第 2 の測定における量対第 1 の測定における量の関係に基づいて、3 つの型の治療のうちの 1 つを与えることと、を含む。

【 0 0 3 2 】

一実施形態において、癌は固形腫瘍を含む。一実施形態において、固形腫瘍は肺癌である。別の実施形態において、固形腫瘍は結腸癌である。別の実施形態において、癌は血液腫瘍を含む。一実施形態において、血液腫瘍は、びまん性大細胞型リンパ腫 (D L C L) などのリンパ腫である。別の実施形態において、癌は、その遺伝子型が野生型 K R A S (v - K i - r a s 2 カーステンラット肉腫ウイルス性癌相同体) を含む、腫瘍を含む。一実施形態において、腫瘍は、野生型 K R A S または変異コドン 1 4 6 を有する K R A S を有する。一実施形態において、腫瘍は、野生型 E G F R (上皮成長因子受容体) を有する

20

【 0 0 3 3 】

一実施形態において、量の第 2 の測定は、式 (I I I - A) の化合物、またはその薬学的組成物の投与の後早くにある。この実施形態において、式 (I I I - A) の化合物またはその薬学的組成物の投与と第 2 の測定との間の時間は短い。いくつかの実施形態において、測定は、再度反復される。いくつかの実施形態において、式 (I I I - A) の化合物またはその薬学的組成物の別の投与の前に、更なる反復測定 (複数可) が実行される。更なる反復測定は、第 2 の測定を確認し得る。

【 0 0 3 4 】

一実施形態において、特徴は代謝能力である。そのような一実施形態において、量はグルコース輸送体 4 (G L U T 4) 発現の量であり得る。別の実施形態において、特徴は代謝活性である。そのような一実施形態において、量は、グルコースまたはグリコーゲンなどの糖の取り込みまたは量、もしくは乳酸塩などの代謝物の量であり得る。別の実施形態において、特徴は腫瘍表面であり、量は粗さであり得る。

30

【 0 0 3 5 】

一実施形態において、第 2 の測定の量は、第 1 の測定と比較して減少する。そのような一実施形態において、患者は、化合物 (I I I - A) またはその薬学的組成物に対して応答性である癌を有する。例えば、応答性癌において、第 2 の測定における G L U T 4 の量は、第 1 の測定と比較して、第 2 の測定において減少する。応答性癌の別の例において、腫瘍代謝活性の量は、第 1 の測定と比較して、第 2 の測定において減少する。応答性癌の別の例において、表面粗さの量は、第 1 の測定と比較して、第 2 の測定において減少する。応答性癌の一実施形態において、方法は、第 1 の投与と同一の用量、レジメン、または計時での化合物 (I I I - A) またはその薬学的組成物の投与を継続することを含む。

40

【 0 0 3 6 】

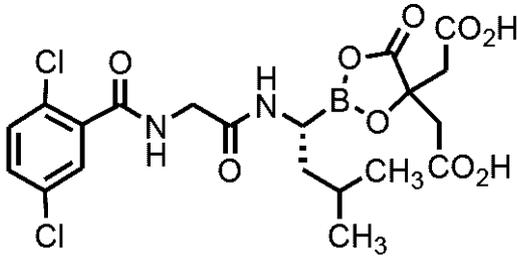
別の実施形態において、第 2 の測定の量は、第 1 の測定と比較して減少しない。そのような一実施形態において、患者は、第 2 の測定前に投与される化合物 (I I I - A) またはその薬学的組成物の用量に対して応答性でない癌を有する。非応答性癌の一実施形態において、方法は、第 1 の投与と比較して、静脈内投与などによる、より多い用量、より頻繁な計時、もしくは化合物 (I I I - A) またはその薬学的組成物の生物学的利用率を増加させる経路によるものなどのより積極的なレジメンでの化合物 (I I I - A) またはそ

50

の薬学的組成物の投与を含む。非応答性癌の別の実施形態において、方法は、第1の投与と同一の用量、レジメン、または計時での化合物(I I I - A)またはその薬学的組成物の投与を継続することと、第2の治療剤で治療することと、もまた含む。

【0037】

いくつかの実施形態において、癌を治療するための方法は、生物医学的撮像技術によって癌の代謝活性の量を測定することと、患者に対して、治療有効量の式(I I I - A)：
【化8】



(I I I - A)

10

の化合物、またはその薬学的組成物を投与することと、測定を反復することと、第2の測定における量対第1の測定における量の関係に基づいて、3つの型の治療のうちの一つを与えることと、を含む。

【0038】

治療選択肢は、i) 第2の測定における量が第1の測定における量よりも少ない場合、同一の用量の化合物で癌の治療を継続することと、i i) 第2の測定における量が第1の測定における量よりも少なくない場合、より多い用量の化合物で癌を治療することと、i i i) 第2の測定における量が第1の測定における量よりも少なくない場合、同一の用量の化合物及び治療有効量の第2の化合物で癌の治療を継続することと、を含み得る。

20

【0039】

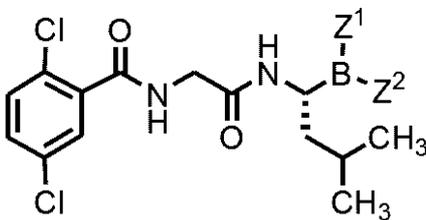
上述の方法の一実施形態において、生物医学的撮像技術は断層撮影である。上述の方法の別の実施形態において、生物医学的撮像技術は磁気共鳴である。上述の方法の別の実施形態において、生物医学的撮像技術は超音波である。

【0040】

別の態様実施形態において、本発明は、式(I)：

30

【化9】



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸での治療に対して非応答性である癌患者を特定するための方法であって、

40

式中、Z¹及びZ²はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、またはアラルコキシであるか、もしくはZ¹及びZ²がともにボロン酸錯化剤に由来する部分を形成し、

a) 生物医学的撮像技術によって癌の活性を測定することと、

b) 治療有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を提供することと、

c) ステップa)の測定を反復することと、

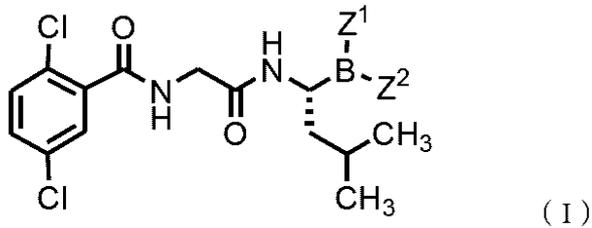
d) 癌活性が低減しない場合、患者を化合物に対して非応答性であると特定することと、を含む、方法、を提供する。

【0041】

50

一態様において、本発明は、生物医学的撮像技術によって癌の特徴の量を測定することと、患者に対して、治療有効量の式 (I) :

【化 1 0】



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を投与することと、

式中、 Z^1 及び Z^2 はそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルコキシ、またはアラルコキシであるか、もしくは Z^1 及び Z^2 がともにボロン酸錯化剤に由来する部分を形成する、投与することと、

測定を反復することと、第 2 の測定における量対第 1 の測定における量の関係、すなわち量が増加したかどうか、例えば第 2 の測定における量が第 1 の測定における量よりも多いかどうかに基づいて、3 つの型の治療のうちの 1 つを与えることと、を含む、癌を治療するための方法を提供する。

【0042】

20

一実施形態において、特徴は、拡散率、すなわち物質が腫瘍を通して流れる能力の尺度である。この実施形態において、応答性癌は、腫瘍細胞の死の結果として、より低密度となり、より拡散する。一実施形態において、癌の拡散率の測定のための生物医学的撮像技術は、拡散強調撮像である。一実施形態において、腫瘍の拡散率の早期の増加は応答性を示し得、したがって治療が継続されるべきである。

【0043】

いくつかの実施形態において、本発明は、その腫瘍が、生物医学的撮像技術によって測定される低い代謝活性を有する患者内の癌の治療における使用のための、式 (I)、(II)、(III - A)、もしくは (III - B) のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、その腫瘍が、治療の早期の過程で、生物医学的撮像技術によって測定されるその代謝活性を減少させる患者内の癌の治療における使用のための、式 (I)、(II)、(III - A)、もしくは (III - B) のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、その腫瘍が、生物医学的撮像技術によって測定される少ない量の GLUT 4 発現を有する患者内の癌の治療における使用のための、式 (I)、(II)、(III - A)、もしくは (III - B) のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、その腫瘍が、治療中の早期の過程で、生物医学的撮像技術によって測定されるその GLUT 4 発現を減少させる患者内の癌の治療における使用のための、式 (I)、(II)、(III - A)、もしくは (III - B) のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を提供する。

30

40

【0044】

いくつかの実施形態において、本発明は、生物医学的撮像技術を使用して、患者の腫瘍における代謝活性を測定することと、患者の腫瘍が低い代謝活性を有するかどうかを決定することと、患者の腫瘍が低い代謝活性を有する場合、治療有効量の式 (I)、(II)、(III - A)、もしくは (III - B) のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を投与することと、を含む、患者内の癌の治療における使用のための、式 (I)、(II)、(III - A)、

50

もしくは(III-B)のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、生物医学的撮像技術を使用して、患者内の腫瘍における代謝活性を測定すること、治療有効量の式(I)、(II)、(III-A)、もしくは(III-B)のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を投与すること、患者の腫瘍の第2の測定における代謝活性が第1の測定における代謝活性から減少する場合、式(I)、(II)、(III-A)、もしくは(III-B)のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸の継続した投与を進めること、を含む、患者内の癌の治療における使用のための、式(I)、(II)、(III-A)、もしくは(III-B)のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を提供する。

10

【0045】

別段定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術的及び科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。一般的に、本明細書に記載される、細胞及び組織培養、分子生物学、タンパク質、ならびにオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド化学及びハイブリダイゼーションとの関連で利用される命名法及びその技術は、当該技術分野において既知であるものである。GenBankまたはGenPept受入番号、ならびに有用な核酸及びペプチド配列は、National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MDによって管理されるウェブサイトで閲覧することができる。本出願の全体(表を含む)に引用される、全てのデータベース受入記録の内容(例えば、Affymetrix HG133アノテーションファイル、Entrez、GenBank、RefSeq、COSMIC)は、これにより参照によって組み込まれる。組み換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、タンパク質精製、組織培養、ならびに形質転換及び遺伝子導入(例えば、電気穿孔、リポフェクション、など)のために、標準技術が使用される。RAS活性のためのGTPアーゼアッセイなどの酵素応答、またはRAS活性化信号伝達活性のための、例えばレポーターアッセイなどのアッセイは、製造業者の仕様書に従って、または当該技術分野において一般的に達成されるように、または本明細書に記載されるように実行される。RAS局在性及び信号伝達を決定するためのいくつかの方法は、Prior and Hancock (2011) Semin. Clin. Dev. Biol. Sep 8 pubに概説されるか、またはCui et al. (2010) Blood 114: 3598-3605に見出されるか、またはLim et al. (1996) Eur. J. Biochem. 242: 171-185に概説される。前述の技術及び手順は、一般的に当該技術分野において既知である方法、例えば、本明細書の全体に引用及び考察される、様々な一般的かつより具体的な参考文献に記載されるような方法に従って実行される。例えば、Sambrook et al. (2000) Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY)またはHarlow, E. and Lane, D. (1988) Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY)を参照されたい。本明細書に記載される分析化学、合成有機化学、ならびに医薬品化学及び薬化学との関連で利用される命名法、ならびにその研究室手順及び技術は、当該技術分野において既知である。標準技術が、化学合成、化学分析、薬学的調製、製剤化、及び送達、ならびに患者の治療のために使用される。更に、別段文脈が要求しない限り、単数形用語は複数形を含むものとし、複数形用語は単数形を含むものとする。矛盾する場合、定義を含めて、本明細書が優先される。

20

30

40

【0046】

冠詞「1つの(a)」、「1つの(an)」、及び「少なくとも1つ」は、その冠詞の

50

文法的目的語のうちの1つ、または1つを超えるものを指すために、本明細書において使用される。例として、「1つの要素」は、1つ以上の要素、すなわち少なくとも1つの要素を意味する。矛盾する場合、定義を含めて、本明細書が優先される。

【0047】

「約」という用語は、本明細書において、約、その領域内、大まかに、またはおよそを意味するために使用される。「約」という用語が数値範囲と併用して使用されるとき、それは、説明される数値を超える、及びそれ未満の境界を伸展させることによって、その範囲を修飾する。一般的に、「約」という用語は、本明細書において、10%の変動で、明記される値を超える、及びそれ未満の数値を修飾するために使用される。

【0048】

本明細書で使用される場合、「を含む (comprises)」という用語は、「を含む (includes)」が、これに限定されない」を意味する。

【0049】

本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、哺乳動物などの動物、例えば、家畜哺乳動物または霊長類を意味する。例えば、患者はヒトである。

【0050】

本方法及び組成物は、癌を患う患者のための診断及び治療における使用のために設計される。癌または腫瘍が、本方法に従って治療または診断される。本明細書で使用される場合、「癌」という用語は、制御されない細胞増殖または調節不全の細胞増殖、減少した細胞分化、周囲の組織を侵す不適切な能力、及び/または異所的な部位で新規成長を確立する能力を特徴とする細胞障害を指す。「癌」という用語は、原発性癌及び転移性癌を更に網羅する。血液腫瘍は、例えば骨髄腫（例えば多発性骨髄腫）、白血病（例えばヴァルデンストレーム症候群、慢性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、他の白血病）、リンパ腫（例えばB細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫）、及び骨髄異形成症候群を含む、血液由来の腫瘍を含む。固形腫瘍は器官に起こり、皮膚、肺、脳、乳房、前立腺、卵巣、結腸、腎臓、膵臓、肝臓、食道、胃、腸、膀胱、子宮、頸部、精巣、副腎内などの癌を含み得る。癌は、KRASが変異を有する細胞を含み得る。本明細書で使用される場合、腫瘍細胞を含む癌細胞は、異常な（増加した）速度で分裂する細胞、またはその増殖または生存の制御が、癌細胞が生じる、または生存する同一組織中の細胞のそれと異なる細胞を指す。癌細胞は、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、汗腺癌、脂腺癌、腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、未分化癌、気管支癌、黒色腫、腎細胞癌、肝細胞腫すなわち肝臓細胞癌、胆管腺癌、胆管癌、乳頭癌、移行上皮癌、絨毛腫、精上皮腫、胎生期癌、乳癌、消化管癌、結腸癌、膀胱癌、前立腺癌、及び頸部及び頭部領域の扁平上皮細胞癌などの癌における細胞と、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索肉腫、血管肉腫、内皮筋肉腫、リンパ管肉腫、滑膜肉腫、及び中皮腫肉腫などの肉腫と、骨髄腫、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、顆粒球性白血病、単球性白血病、リンパ球性白血病）、及びリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、悪性リンパ腫、形質細胞腫、細網肉腫、またはホジキン病）などの血液癌と、神経膠腫、髄膜腫、髄芽細胞腫、神経鞘腫、または上衣腫を含む、神経系の腫瘍と、を含むが、これに限定されない。

【0051】

別段ははっきりと明記しない限り、「プロテアソーム」という用語は、構成的プロテアソーム、免疫プロテアソーム、または両方を指すことが意図される。

【0052】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、患者に対する適切な投与時に、(a) 治療される障害または疾病状態の重症度における、検出可能な減少を引き起こす、(b) 疾病または障害の患者の症状のうちの少なくとも1つを寛解または緩和する、もしくは(c) 治療される障害または疾病の進歩を遅延または防止する、もしくは他の方法でそれを安定化する、または安定化を延長する（例えば、癌の更なる腫瘍成長を防止する）のに十分である量を意味する。任意の特定の患者に対する特定の投薬量及び治療レジ

10

20

30

40

50

メンは、用いられる特定の化合物の活性、患者の年齢、体重、一般的健康状態、性別、および食事、投薬時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、治療する医師の判断、及び治療される特定の疾病の重症度を含む様々な要因に依存することもまた、理解されるべきである。

【0053】

本明細書で別段特定しない限り、「抗体（複数可）」という用語は、天然に存在する形態の抗体、例えば、ポリクローナル抗体（例えば、IgG、IgA、IgM、IgE）、ならびに一本鎖抗体、二本鎖タンパク質、多重鎖タンパク質、キメラ抗体、CDR移植抗体、ヒト及びヒト化抗体、多特異性抗体、ならびに前述の全ての断片及び誘導体などのモノクローナル抗体及び組み換え抗体を広く網羅し、この断片（例えば、dAbs、scFv、Fab、F(ab)₂、Fab_′）及び誘導体は、少なくとも1つの抗原結合部位を有する。抗体誘導体は、抗体に共役されるタンパク質または化学部分を含み得る。「抗体」という用語はまた、モノボディ及びディアボディなどの、合成及び遺伝子組み換えされた変異形を含む。

10

【0054】

本明細書で使用される場合、「KRAS」は、染色体12上のKRAS遺伝子の優勢な転写物変異形である、GenPept受け入れ番号NP__004976、配列番号3をコードする、GenBank受け入れ番号NM__004985、配列番号1（読み枠は配列番号2、配列番号1のヌクレオチド182~748）に関連する遺伝子である、v-Ki-ras2カーステンラット肉腫ウイルス性癌相同体を指す。KRASの他の名称は、KRAS2及びNoonan Syndrome3（NS3）を含む。KRASは、GTPアーゼ活性を有する癌遺伝子として機能し、染色体12上に見出され得る。KRASは、細胞骨格を通じたその信号伝達機能、及び細胞運動性に対する作用を実行する、細胞膜、ならびにAkt及びCdc42などの様々なエフェクタータンパク質と相互作用する（Fotiadou et al. (2007) Mol. Cell. Biol. 27: 6742-6755）。例えば、配列番号3の残基12または13などでの活性化変異などの、変異KRASタンパク質はGTP結合状態におけるその時間を延長し得、得られる信号伝達経路活性化は変異細胞を内部に持つ細胞の増殖につながり得る。KRASにおける変異、及びMLN9708での治療などのプロテアソーム阻害治療に対するそれらの関係は、PCT出願第WO2013071142号に記載され、その内容は本明細書に参照によって組み込まれる。

20

30

【0055】

本明細書で使用される場合、「EGFR」は、スプライス変種を通じたアイソフォームを有する、GenPept受け入れ番号NP__005219、配列番号8をコードする、GenBank受け入れ番号NM__005228、配列番号7（読み枠は配列番号7のヌクレオチド247~3879）に関連する遺伝子である、上皮成長因子受容体を指す。EGFRの他の名称は、ERBB及びHER1を含む。上皮成長因子の受容体に対する結合は、チロシンキナーゼ信号伝達及び細胞増殖を引き起こし得る。

【0056】

KRAS及びEGFRなどの遺伝子は、多くの癌型において変異する。癌に関連する変異の公開の目録作成における関心が存在している。癌に関連する変異についての情報を含む、公開のデータベースの例は、National Center for Biotechnology Information (Bethesda, MD)によって維持されるDatabase of Genotypes and Phenotypes (dbGaP)、及びWellcome Trust Sanger Institute (Cambridge, UK)によって維持されるCatalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) データベースである。

40

【0057】

本明細書で使用される場合、「GLUT4」は、GenPept受け入れ番号NP__001033、配列番号6をコードする、GenBank受け入れ番号NM__001042、配列番号4（読み枠は配列番号5、配列番号4のヌクレオチド201~1730）に関

50

連する遺伝子であるグルコース輸送体4を指す。GLUT4の別名は、溶質担体ファミリー2（促進グルコース輸送体）員4（SLC2A4）である。GLUT4は、グルコース輸送体として機能し、染色体17p上に見出され得る。GLUT4細胞位置は、筋組織及び脂肪組織などの細胞が、GLUT4を細胞内貯蔵から細胞表面へと移動させて、グルコース輸送体としてのその機能を開始するように刺激する、インスリンの存在に依存し得る。GLUT1、GLUT4、及びGLUT9を含むグルコース輸送体は、正常の細胞においてよりも高いレベルのグルコース代謝を可能にする、腫瘍細胞において正常よりも高い活性を有し得る（Adekola et al. (2012) Curr. Opin. Oncol. 24: 650 - 654において概説される）。GLUT1、GLUT3、及びGLUT4は、肺癌において発現し得る（Ito et al. (1999) Histol. Histopathol. 14: 895 - 904）。KRAS変異体結腸直腸癌細胞は、より高いグルコース取り込み及び解糖、ならびに栄養素負荷下で野生型細胞よりも良好な成長及び生存を示した（Yun et al. 2009 Science 325: 1555）。これらの研究は、早期の研究とは対照的に、GLUT1、すなわちグルコース輸送体1の上方制御の、結腸直腸癌細胞中の変異体KRASとの間の相関性を特定した（Noguchi et al. (2000) Cancer Lett. 154: 137 - 142）。

10

【0058】

本明細書で使用される場合、「非観血的」という用語は、対象に最小の害を与える手順を指す。臨床用途の場合、非観血的試料採取手順は、例えば、予約なしの設定、典型的には麻酔なし、及び/または外科的実装または縫合なしで素早く実行され得る。非観血的試料の例は、血液、血清、唾液、尿、頬側スワブ、喉培養物、便試料、及び子宮頸部スミアを含む。非観血的診断分析は、X線、磁気共鳴撮像、ポジトロン放出断層撮影などを含む。

20

【0059】

癌は、その成長の速度が、治療剤との接触の不在下でのその成長と比較して、治療剤との接触の結果として阻害される場合、治療剤に対して「応答性」であるか、または治療に対して「良好な応答」が存在する。癌の成長は、例えば特性（例えば腫瘍のサイズ）などの様々な方法で測定され得るか、またはその腫瘍型にとって適切な腫瘍マーカーの発現が測定され得る。International Working Groupsは、定期的に会合して、様々な型の癌に対する応答基準を設定、更新、及び刊行する。そのような刊行された報告書は、対象腫瘍のマーカー及びプロテアソーム阻害剤に対するそれらの応答の特定を支持するために追従され得る。例えば、固形腫瘍において、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ガイドライン（Eisenhauer et al. (2009) E. J. Canc. 45: 228 - 247）が、固形腫瘍に関連するマーカー及びプロテアソーム阻害剤に対する固形腫瘍の応答の特定を支持するために使用され得る。骨髄腫に関連するマーカー、及びプロテアソーム阻害剤、例えばペプチジルポロン酸治療に対するその応答の特定を支持するために使用される応答定義、Blade et al. (1998) Br J Haematol. 102: 1115 - 23に記載されるSouthwestern Oncology Group (SWOG) が使用され得る。これらの基準は、骨髄腫において測定される応答の型、及び治療剤に対する腫瘍の感受性の別の重要な尺度である、時間と疾病進行の特徴もまた定義する。他の例は、急性骨髄性白血病（AML, Cheson et al. (2003) J. Clin. Oncol. 21: 4642 - 4649）、リンパ腫、例えば、非ホジキンリンパ腫及びホジキンリンパ（Cheson et al. (2007) J. Clin. Oncol. 25: 579 - 596）の基準である。基準は、細胞組成物を特定するための組織学（例えば、血液スミア中の芽細胞計数または骨髄生検、有糸分裂像の存在及び数）または組織構造（例えば、障害組織構築または基底膜の細胞浸潤）などの従来の方法に加えて、例えば、測定可能な代謝活性変化を有する部位（例えば腫瘍部位）を特定するための、またはインビボでの腫瘍内への特定のマーカー

30

40

50

を追跡するためのポジトロン放出断層撮影 (PET) と、例えば、特定の腫瘍マーカーに対する抗体の結合を検出することによって腫瘍細胞を特定するための免疫組織化学と、例えば、差動的マーカー及び蛍光染色によって細胞型を特徴付けるフローサイトメトリーと、などの分析方法を考慮する。プロテアソーム阻害剤、例えばペプチジルポロン酸治療に対して応答性であることの質は、異なる癌が異なる条件下で所与の治療剤に対して異なるレベルの「応答性」を呈するため、可変的なものであり得る。更に、応答性の尺度は、腫瘍の成長サイズを超える、患者の生活の質、転移の程度などを含む更なる基準を使用して評価され得る。更に、臨床予後マーカー及び変数 (例えば、骨髄腫におけるMタンパク質、前立腺癌におけるPSAレベル) は、適用可能な状況において評価され得る。

【0060】

いくつかの実施形態において、応答性腫瘍は、野生型KRASを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、非応答性腫瘍は、変異KRASまたは活性化KRASを有することを特徴とする。いくつかの実施形態において、活性化変異は、コドン12、コドン13、またはコドン61における変異である。配列番号3の残基146での変異は、活性化ではない。応答性腫瘍は、肺癌、結腸癌、またはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫からであり得る。KRASにおける変異の特定は、核酸配列決定などの、当業者に既知であるいくつかの技術のうちのいずれかの使用を通してなされ得る。

【0061】

生物医学的撮像技術は、内部解剖学的、生理的、または生化学的特徴、すなわち、体表面に暴露されない腫瘍、器官、組織、または腔の特徴を見る非観血的方法である。そのような技術は、断層撮影、磁気共鳴、及び超音波を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、生物医学的撮像技術は、コンピュータ断層撮影、磁気共鳴分光法 (MRS)、磁気共鳴撮像 (MRI)、単一光子放出コンピュータ断層撮影 (SPECT)、及びポジトロン放出断層撮影 (PET) からなる群から選択される。

【0062】

FDG-PETなどの撮像技術は、特定の癌の治療を監視するための標準治療に統合されているが、典型的に監視は、治療の少なくとも1ヶ月または満1周期後、または更には治療開始の6ヶ月後またはそれ以降の有効性を評価する。本明細書に記載されるように、治療の監視は、治療の前に応答性を予測するか、または治療の第1の周期内、以下に記載されるいくつかの実施形態においては治療開始のわずか数時間後に有効性を評価する。

【0063】

MRS及びMRIにおいて、患者は超伝導磁石内に横たわり、一連の勾配及び高周波のパルスが適用されて、画像取得のコントラストを様々な生理的プロセス (例えば、組織壊死、アポトーシス、増殖、エネルギー状態、アシドーシス、血管血行力学、ならびに器官及び/または損傷解剖) に関連するパラメータに適切にコードする (Hashemi R. H., Bradley W. G., & Lisanti C. J. MRI: The Basics. 2nd Ed. 2004; Lippincott Williams and Wilkinsを参照されたい)。MRI及びMRSは、¹H、¹³C、または³¹P撮像を使用し得、コントラストのために任意でガドリニウムまたはマンガンのキレートをもっと用い得る。いくつかの実施形態において、MRS及びMRIは、代謝プロファイルを生成するための細胞内分子の量を測定する。例えば、グルコース、乳酸塩、コリン、酢酸塩、アミノ酸、またはATPが測定され得る。いくつかの実施形態において、MRIは、組織の統合性として測定される内在性信号を測定する、拡散強調撮像を使用する。MRSは、信号対ノイズ比を増加させるために、¹³Cピルビン酸塩などの過分極様式において使用され得る (Ardenkjaer-Larsen et al. (2003) Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 100: 10158-10163, Bohndiek et al. Mol. Cancer Ther. (2010) 9: 3278-3288)。

【0064】

MRI、例えば、拡散強調撮像で測定する一般的なパラメータは、見かけの拡散係数 (

10

20

30

40

50

A D C) である。A D C は、腫瘍細胞死に関連する細胞充実性の減少の結果としての拡散の増加に起因して、応答する検体において増加する。応答性腫瘍の A D C は、第 1 の測定と比較して、第 2 の測定において 1 0 %、2 0 %、3 0 %、1 0 ~ 3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、または 9 0 % 増加し得る。

【 0 0 6 5 】

M R S で測定する一般的なパラメータは、全コリン濃度 (t C h o) 及び内在性アミノ酸の比率である。t C h o 及びアミノ酸は、応答性腫瘍における第 1 の測定と比較して、第 2 の測定において 1 0 %、2 0 %、3 0 %、1 0 ~ 3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、または 9 0 % 変化し得る。

【 0 0 6 6 】

P E T において、患者は、ポジトロンを放出する放射性物質を注射され、これは物質が体内を移動、標的細胞型において蓄積、または既知の受容体に結合するにつれて監視され得る。P E T において使用される放射性物質の例は、それぞれ細胞代謝、増殖、及び低酸素に関連する尺度を提供する、 ^{18}F -3 - デオキシ - 3 - フルオロ - デオキシグルコース、 ^{18}F -3 - デオキシ - 3 - フルオロチミジン、及び ^{18}F -フルオロミノニダゾール (^{18}F -M I S O) を含むが、これに限定されない (H e n d e e W . , R u s s e l l R i t e n o u r E . , M e d i c a l I m a g i n g P h y s i c s 4^{t h} E d . 2 0 0 4 ; W i l e y L i s s を参照されたい)。いくつかの実施形態において、P E T において使用される放射性物質は、 ^{18}F -M I S O である。更に、P E T の撮像剤は、酸素、窒素、鉄、炭素、またはガリウムのポジトロン放射体を使用し得る。

【 0 0 6 7 】

P E T は、 ^{18}F -3 - デオキシ - 3 - フルオロ - デオキシグルコース (F D G) の使用を通してグルコースの取り込みを測定し得る。P E T は、 ^{18}F -3 - デオキシ - 3 - フルオロチミジン (F L T) または ^{11}C -コリンの使用を通して腫瘍細胞の増殖を測定し得る。P E T は、 ^{11}C -酢酸塩の使用を通して脂肪酸合成を測定し得る。

【 0 0 6 8 】

P E T で測定する一般的なパラメータは、標準取り込み値 (S U V) である。S U V は、S U V m a x、S U V 平均、または S U V 平均 (S U V a v e)、もしくは S U V ピークとして測定され得る。代謝的に活性な腫瘍は、約 3 0、約 3 0 ~ 約 2 0、または約 2 5 ~ 約 1 0 の S U V m a x を有し得る。腫瘍の S U V は、肝臓または筋肉などの非関与の器官または組織の S U V と比較され得る。比率 (腫瘍対肝臓比 (T L R) または腫瘍対筋肉比 (T M R)) は、正常組織を超える活性の上昇が存在するかどうかを決定するために計算され得る。患者の腫瘍の代謝活性が低い場合、治療は有益であり得る。例えば、低い代謝活性は、F D G または F L T について 8 未満、7 未満、6 未満、5 未満、4 未満、3 未満、2 未満、または 1 未満の低い S U V として測定され得る。いくつかの実施形態において、低い S U V は、約 0 . 5 ~ 約 1 . 5 である。別の例において、低い代謝活性は、4 未満、3 未満、2 未満、または 1 未満の低い T M R または T L R として測定され得る。

【 0 0 6 9 】

活性のレベルはまた、患者において見られる同型の腫瘍の歴史的測定などの、基準腫瘍測定に由来するスケールと比較され得る。一実施形態において、活性のレベルは、例えば、治療前の腫瘍などの腫瘍の基線または基礎測定と比較され得る。別の実施形態において、比較のための所定の技術標準は、膀胱リザーバにおける量である。

【 0 0 7 0 】

腫瘍の代謝活性は、代謝活性に対する治療効果を決定するために、治療前及び後に測定され得る。例えば、治療前に 8 超、7 超、6 超、5 超、4 超、3 超、2 超、または 1 超である S U V を有する腫瘍、及び治療後にそれぞれ 8 未満、7 未満、6 未満、5 未満、4 未満、3 未満、2 未満、または 1 未満である (例えば、治療前 8 超、治療後 8 未満、治療前 7 超、治療後 7 未満などの) S U V を有する腫瘍は応答性腫瘍であり得る。応答性腫瘍の S U V は、第 1 の測定と比較して、第 2 の測定において 1 0 %、2 0 %、3 0 %、1 0 ~

10

20

30

40

50

30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%減少し得る。応答性腫瘍のSUV、例えばSUV_{ave}は、第1の測定と比較して、第2の測定において約20%超、約25%超、約30%超、約40%超、または約50%超減少し得る。非応答性腫瘍SUV、例えばSUV_{ave}は、第1の測定と比較して、第2の測定において変化しないか、または基線から約20%未満変化する(例えば約-20%~約+20%変化する)、基線から約15%未満変化する(例えば約-15%~約+15%変化する)、もしくは基線から約10%未満変化する(例えば約-10%~約+10%変化する)。治療前に4超、3超、2超、または1超であるTMRまたはTLRを有する腫瘍、及び治療後にそれぞれ4未満、3未満、2未満、または1未満であるTMRまたはTLRを有する腫瘍は、応答性腫瘍であり得る。応答性腫瘍TMRまたはTLRは、第1の測定と比較して、第2

10

【0071】

腫瘍の第1の測定、例えば、基線測定は、プロテアソーム阻害剤治療などの治療の2週間より前になることはないか、約2週間前であるか、1週間より前になることはないか、約1週間前であるか、2日より前になることはないか、約2日前であるか、1日より前であることはないか、または約1日前である。腫瘍の第2の測定は、プロテアソーム阻害剤治療などの治療法での治療後、例えば、ある用量の投与の3時間、6時間、8時間、10時間、12時間、15時間、18時間、24時間、36時間、48時間、または72時間後であり得る。第2の測定は、治療開始の1~8日後、または治療開始の5~10日後であり得る。第2の測定は、4日前まで、治療後、例えばある用量の投与の1週間より後になることはなく、10日より後になることはなく、2週間より後になることはなく、3週間より後になることはなく、または1ヶ月より後になることはなくとすることができる。第2の測定は、治療の第1の周期内にあり得る。第2の測定は、治療の第2の周期の前であり得る。第2の測定は、治療の第2の周期の開始の約5日、約4日、約3日、約2日、または約1日前であり得る。第2の測定は、1回の治療用量の後であるが、第2の用量の前であり得る。第2の測定は、2回の治療用量の後であるが、第3の用量の前であり得る。第2の測定は、3回の治療用量の後であるが、第4の用量の前であり得る。一実施形態において、第2の測定は、第1の治療用量の48時間後である。別の実施形態において、第2の測定は、第1の治療用量の1週間後である。例えば、FDG-PETにおいて、早期の細胞毒性効果、例えばFDG集積マクロファージは、腫瘍による代謝転換を遮蔽し得る。いくつかの実施形態において、第2の、治療後の、または終点のFDG-PET測定は、細胞毒性活性の後であるが、薬物が負荷応答を通して作用し、腫瘍の代謝活性に影響を及ぼす時間前またはその最中に実行される。

20

30

【0072】

本明細書で使用される場合、本明細書に記載される化合物、例えばプロテアソーム阻害剤での治療の「周期」は、反復するパターンでの、いくつかの日数の期間における1回以上の用量を指す。一実施形態において、「周期」は、継続時間において約21日(「21日周期」)である。別の実施形態において、「周期」は、継続時間において約28日(「28日周期」)である。一実施形態において、投薬レジメンは、周期の1、8、及び15日目の用量を含む。別の実施形態において、投薬レジメンは、周期の1、4、8、及び11日目の用量を含む。一実施形態において、投薬レジメンは、28日周期の1、8、及び15日目の用量を含む。別の実施形態において、投薬レジメンは、21日周期の1、4、8、及び11日目の用量を含む。

40

【0073】

SPECTにおいて、患者は、ガンマ線を放出する放射性物質を経口摂取するか、またはそれを注射され、それは体内を移動、標的細胞型において蓄積、または既知の受容体に結合する際に、ガンマカメラによって検出され得る。SPECTにおいて使用される放射性物質の例は、^{99m}Tc MDP/HDP、Sestamibi (Cardiolite (登録商標))、¹¹¹In-CYT-356 (ProstaScint)、及び¹¹¹

50

¹ In-Zevalinを含むが、これに限定されない(Hendee W., Russell Ritenour E., Medical Imaging Physics 4th Ed. 2004; Wiley-Lissを参照されたい)。

【0074】

いくつかの実施形態において、非観血的技術は、上述する様々な非観血的技術のうちの一つ以上を含む。いくつかの実施形態において、非観血的技術はPET及びMRSを含む。いくつかの他の実施形態において、非観血的技術はPET及びSPECTを含む。更にいくつかの他の実施形態において、非観血的技術はPET及びMRIを含む。更なるいくつかの実施形態において、非観血的技術はSPECT及びMRSを含む。更なるいくつかの更なる実施形態において、非観血的技術はSPECT及びMRIを含む。

10

【0075】

非観血的技術が上述の非観血的技術のうちの一つ以上を含む、いくつかの実施形態において、各非観血的技術は、異なる機械または機器を使用して実行される。

【0076】

インビボ撮像は、既知の技術、及び分析のために用いられる機器の製造業者からの指示を使用して達成される。上述の各非観血的技術のために利用される機械または機器の正確な設定は、特定の機器及び機械に依存する。当業者は、そのような設定を選択することができるであろう。

【0077】

癌の代謝活性を測定し得る生物医学的撮像技術は、PET、SPECT、及びMRSを含む。いくつかの実施形態において、PET、SPECT、またはMRSによって測定される、プロテアソーム阻害治療に対して非応答性である癌の代謝活性は、プロテアソーム阻害剤での治療前よりも高い。

20

【0078】

コンピュータ断層撮影(CT)は、腫瘍表面の視野を提供し得、表面の粗さを測定するための画像を提供し得る。プロテアソーム阻害治療に対して応答性である腫瘍の表面は、非応答性腫瘍よりも小さい粗さを有する。CT走査による撮像は、鉄キレート剤などの重金属を用い得る。

【0079】

本発明に従う診断的撮像のために有用な標識の例は、¹³¹I、¹¹¹In、¹¹³In、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、¹²³I、^{99m}Tc、³²P、¹²⁵I、¹H、³H、¹⁴C、及び¹⁸⁸Rh、⁴³K、⁵²Fe、⁵⁷Co、⁶⁷Cu、⁷⁷Br、⁸¹Rb/⁸¹MKr、⁸⁷Sr、¹²⁷Cs、¹²⁹Cs、¹³²I、¹⁹⁷Hg、²⁰³Pb、⁸⁹Zr、及び²⁰⁶Biなどの放射標識と、フルオレセイン及びローダミンなどの蛍光標識と、核磁気共鳴活性標識と、単一光子放出コンピュータ断層撮影(「SPECT」)検出器またはポジトロン放出断層撮影(「PET」)走査器によって検出可能なポジトロン放出同位体と、ルシフェリンなどの化学ルミネセサーと、過酸化酵素または脱リン酸酵素などの酵素マーカーと、である。経直腸的プローブなどの短範囲検出器プローブによって検出可能な同位体などの短範囲の放射線放射体もまた、用いられ得る。⁸⁹Zr、¹¹¹In、⁴⁴Sc、⁶⁴Cu、⁸⁶Y、¹²⁴I、または¹⁵²Tbなどの長寿命標識は、

30

40

【0080】

輸送体、例えばGLUT4の発現を定量化することによって代謝能力を測定し得る生物医学的撮像技術は、PET、SPECT、及び超音波を含む。GLUT4発現の量は、GLUT4の細胞外部分などのGLUT4に結合する抗体を使用して測定され得る。Abcam(Cambridge, MA)、R&D Systems(Minneapolis

50

、MN)、及びCell Signaling Technology, Inc. (Danvers, MA)からのものなどの、いくつかのGLUT4抗体が利用可能である。あるいは、細胞外ループなどのGLUT4またはその一部分に結合する抗体が、当業者に既知である任意の手段によって生成され得る。例えば、免疫化のために、配列番号6は、溶液中に単離、または哺乳類細胞の膜中に組み込まれた全長ポリペプチドとして組み換え発現され得るか、もしくは当該技術分野において既知である方法によって一部分または複数の部分が化学的に合成される、またはファージ表面上に表示され得る。コンピュータプログラム及び他の研究は、GLUT4の形態を特定し、GLUT4の免疫原性断片を調製するために有用な細胞外ループの位置を予測し得る。例えば、配列番号6の残基383のバリンは、細胞外ループ内にある。あるいは、真核細胞内でのGLUT4の発現は、免疫原性アクセスのために細胞外ループを細胞表面上に配向する。ウサギ、ヤギ、マウス、もしくは他の哺乳動物または脊椎動物などの好適な(すなわち免疫適格性の)対象における免疫化のために、GLUT4ポリペプチドまたはその部分を含む組成物は、フロイント完全または不完全アジュバントなどのアジュバント、もしくはキーホールリンペットヘモシアニン(KLH)などの類似した免疫賦活性剤を更に含み得る。(Harlow, E. and Lane, D. (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY、及び*Current Protocols in Immunology*, Coligan et al. ed., John Wiley & Sons, New York, 1994を一般的に参照されたい)。免疫化に対する宿主応答から作製されるモノクローナル抗体(例えば、Kohler and Milstein, *Nature* 256:495(1975)を参照されたい)は、遺伝子導入技術によるヒト抗体(例えば、XENOMOUSE(商標)技術、本明細書に参照によって組み込まれる、米国特許番号第6,162,963号、同第6,150,584号、同第6,114,598号、及び同第6,075,181号を参照されたい)、もしくは組み換え技術によるキメラ抗体またはヒト化抗体(例えば、Reichmann, L. et al., *Nature*, 322:323-327(1988)を参照されたい)であり得る。ヒト、ヒト化、またはキメラ抗体は、患者において、天然宿主抗体においてよりも少なく免疫原性であり得るため、GLUT4発現の反復測定時の撮像抗体に対する免疫応答のより少ないリスクが存在し得る。抗GLUT4撮像剤が結合する細胞に害を与えないために、変異は、GLUT4に対する抗体の定常部(変異形)内に組み込まれて、Fc受容体への結合及び/または補体を修復する能力を最小化し得る。(例えば、Winter et al., GB2, 209, 757B、Morrisson et al., WO 89/07142、Morgan et al., WO 94/29351, December 22, 1994を参照されたい)。

【0081】

抗GLUT4抗体による結合の定量化は、抗GLUT4抗体の直接的または間接的標識化を通して達成され得る。例えば、標識は、抗体に複合体化され得るか、または二次抗体または酵素複合体などの抗体に結合する物質に複合体化され得る。抗体は、当該技術分野において既知である技術を使用して、そのような試薬で標識化され得る。例えば、抗体の放射標識化に関する技術について、Wensel and Meares (1983) *Radioimmunoimaging and Radioimmunotherapy*, Elsevier, New Yorkを参照されたい。D. Colcher et al. *Meth. Enzymol.* 121:802-816(1986)もまた参照されたい。抗体撮像は、既知の技術を使用し得る(例えば、A. R. Bradwell et al., *Developments in Antibody Imaging*", *Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy*, R. W. Baldwin et al., (eds.), pp 65-85 (Academic Press 1985)を参照されたい)。

【0082】

10

20

30

40

50

好適な検出可能な物質は、様々な生物学的に活性な酵素、リガンド、補欠分子族、蛍光材料、発光材料、化学発光材料、生物発光材料、発色団材料、高電子密度材料、常磁性（例えば核磁気共鳴活性）材料、及び放射性材料を含む。いくつかの実施形態において、抗GLUT4抗体分子は、放射性イオン、例えば、インジウム（ ^{111}In ）、ヨウ素（ ^{131}I または ^{125}I ）、イットリウム（ ^{90}Y ）、ルテチウム（ ^{177}Lu ）、アクチニウム（ ^{225}Ac ）ビスマス（ ^{212}Bi または ^{213}Bi ）、イオウ（ ^{35}S ）、炭素（ ^{14}C ）、トリチウム（ ^3H ）、ロジウム（ ^{188}Rh ）、テクネチウム（ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ）、プラセオジウム、または亜リン酸（ ^{32}P ）、もしくはポジトロン放出放射性核種、例えば、炭素11（ ^{11}C ）、カリウム40（ ^{40}K ）、窒素13（ ^{13}N ）、酸素15（ ^{15}O ）、フッ素18（ ^{18}F ）、ジルコニウム89（ ^{89}Zr ）、及びヨウ素121（ ^{121}I ）に結合する。

【0083】

例示的な標識は、希土類キレートまたはフルオレセイン及びその誘導体、ローダミン及びその誘導体、ダンシル、ウンベリフェロン、ルシフェラーゼ（例えば、ホタルルシフェラーゼ及び細菌ルシフェラーゼ）（米国特許番号第4,737,456号）、ルシフェリン、及び2,3-ジヒドロフタラジンジオンなどのフルオロフォアを含む。他の例示的な標識は、セイヨウワサビペルオキシダーゼ（HRP）、アルカリホスファターゼ、ガラクトシダーゼ、グルコアミラーゼ、リゾチーム、糖質酸化酵素（例えば、グルコース酸化酵素、ガラクトース酸化酵素、及びグルコース6-リン酸脱水素酵素）、HRP、ラクトペルオキシダーゼ、またはマイクロペルオキシダーゼなどの色素前駆体を酸化するために過酸化水素を用いる酵素に結合した、ウリカーゼ及びキサンチン酸化酵素などの複素環酸化酵素、ビオチン/アビジン、スピン標識、バクテリオファージ標識、安定フリーラジカル、及び同様物を含む。

【0084】

フルオロフォア及び発色団標識化抗体分子は、当該技術分野において既知である標準部分から調製され得る。抗体及び他のタンパク質は最大約310nmの波長を有する光を吸収するので、蛍光部分は、310nmを超える波長、及び好ましくは400nmを超える波長で実質的な吸収を有するよう選択されるべきである。Stryer Science, 162:526 (1968)、及びBrand, L. et al. Annual Review of Biochemistry, 41:843-868 (1972)によって、様々な好適な蛍光化合物及び発色団が記載される。抗体は、米国特許番号第3,940,475号、同第4,289,747号、及び同第4,376,110号に記載されるようなものなどの従来の手順によって、蛍光発色団基で標識化され得る。

【0085】

一実施形態において、本発明は、インビボでGLUT4発現腫瘍組織の存在を検出するための方法を提供する。本方法は、(i)標識またはマーカーで検出される抗体などの抗GLUT4抗体を対象（例えば癌を有する患者）に投与することと、(ii)GLUT4発現組織または細胞に対する該標識またはマーカーを検出するための手段に対象を暴露することと、を含む。PETによってGLUT4発現を定量化するための一実施形態において、抗GLUT4抗体は、ジルコニウム標識（例えば ^{89}Zr ）を使用し得る。SPECTによってGLUT4発現を定量化するための一実施形態において、抗GLUT4抗体は、インジウム標識（例えば ^{111}In ）を使用し得る。超音波（例えば、標的化造影超音波）によってGLUT4発現を定量化するための一実施形態において、抗GLUT4抗体は、マイクロ気泡標識を使用し得る（例えば、Knowles et al (2012) Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 137:662-668を参照されたい）。マイクロ気泡超音波を使用して分析され得る腫瘍の例は、乳房、腎臓、及び卵巣内の腫瘍を含む。

【0086】

本発明はまた、患者におけるGLUT4の存在を検出するためのキットを含む。キットは、抗GLUT4抗体などのGLUT4に結合する化合物を含み得る。化合物または薬剤

10

20

30

40

50

は、好適な容器内にパッケージ化され得る。抗体に基づくキットにおいて、キットは、(1)本発明のマーカーに対応するポリペプチドに結合する第1の抗体(例えば、固形支持部に結合する)、及び任意で(2)ポリペプチドまたは第1の抗体のうちのいずれかに結合し、検出可能な薬剤、または撮像手順のために第1の抗体を放射性タグに結合させる手段と複合体化している第2の異なる抗体を含む。

【0087】

別段明記しない限り、本明細書に示される構造はまた、1つ以上の同位体濃縮原子の存在下だけが異なる化合物を含むことを意味する。例えば、重水素またはトリチウムによる水素原子の置換、もしくは ^{13}C または ^{14}C 濃縮炭素による炭素原子の置換を除く、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。

10

【0088】

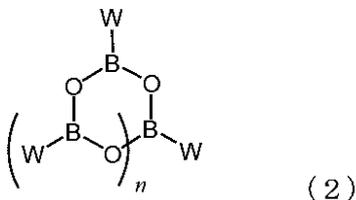
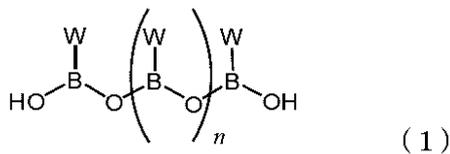
本明細書で使用される場合、「ボロン酸」という用語は、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 部分を含む化学化合物を指す。いくつかの実施形態において、ボロン酸化合物は、ボロン酸部分の脱水によってオリゴマー無水物を形成し得る。例えば、Snyder et al., J. Am. Chem. Soc. 80:3611(1958)は、オリゴマーアリアルボロン酸を報告する。

【0089】

本明細書で使用される場合、「無水ボロン酸」という用語は、1つ以上の水分子を損失して、ボロン酸化合物の2つ以上の分子による組み合わせによって形成される化学化合物を指す。水と混合されるとき、無水ボロン酸化合物は水和して、遊離ボロン酸化合物を遊離させる。様々な実施形態において、無水ボロン酸は、2つ、3つ、4つ、またはそれ以上のボロン酸単位を含み得、環状または線状の構成を有し得る。本発明のペプチドボロン酸化合物のオリゴマー無水ボロン酸の非限定な例が、以下に図示される。

20

【化11】



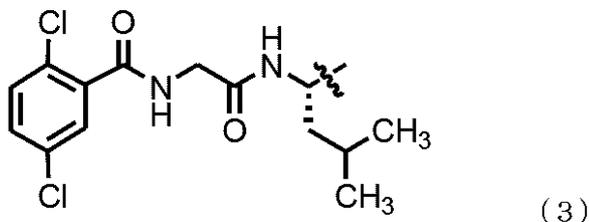
30

【0090】

直上の式(1)及び(2)において、変数nは、0~約10、好ましくは0、1、2、3、または4の整数である。いくつかの実施形態において、無水ボロン酸化合物は、式(2)の環状三量体(「ボロキシン」)を含み、nは1である。変数Wは、式(3)：

【化12】

40



を有する。

【0091】

いくつかの実施形態において、無水ボロン酸化合物中に存在するボロン酸のうちの少なくとも80%は、単一オリゴマー無水物形態で存在する。いくつかの実施形態において、

50

無水ボロン酸化合物中に存在するボロン酸のうちの少なくとも85%、90%、95%、または99%は、単一オリゴマー無水物形態で存在する。特定の好ましい実施形態において、無水ボロン酸化合物は、式(3)を有するボロキシンからなるか、またはそれから本質的になる。

【0092】

無水ボロン酸化合物は、好ましくは、再結晶、凍結乾燥、熱への暴露、及び/または乾燥剤への暴露を含むが、これに限定されない脱水条件への暴露によって、対応するボロン酸から調製され得る。好適な再結晶溶媒の非限定な例は、酢酸エチル、ジクロロメタン、ヘキサン、エーテル、アセトニトリル、エタノール、及びこれらの混合物を含む。

【0093】

単独で、または大部分の一部として使用される用語「アルキル」という用語は、1~12個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分岐鎖状、または環状脂肪族基を指す。「アルコキシ」という用語は、-O-アルキルラジカルを指す。

【0094】

単独で、またはより大きな部分、例えば「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリーロキシアルキル」の一部として使用される「アリール」及び「アラ-」という用語は、それぞれが任意で置換される1~3個の環を含む、 $C_6 - C_{14}$ 芳香族炭化水素を指す。好ましくは、アリール基は $C_6 - C_{10}$ アリール基である。アリール基は、フェニル、ナフチル、及びアントラセニルを非限定的に含む。「アラルキル」または「アリーロキシアルキル」基は、アルキル基に共有的に結合するアリール基を含み、そのいずれも独立して任意で置換される。好ましくは、アラルキル基は、ベンジル、フェネチル、及びナフチルメチルを非限定に含む、 $C_6 - C_{10}$ アリーロキシアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリーロキシアルキル、または $C_6 - C_{10}$ アリーロキシアルキルである。

【0095】

「置換される」という用語は、本明細書で使用される場合、指定の部分の水素ラジカルが、特定の置換基のラジカルで置換されることを意味するが、ただし置換が安定なまたは化学的に実現可能な化合物をもたらすことを条件とする。好適な置換基の非限定な例は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル($C_3 - C_8$)シクロアルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、シアノ、アミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノ、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ、ニトロ、カルボキシ、カルボ($C_1 - C_6$)アルコキシ、トリフルオロメチル、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_6 - C_{10}$ アリーロキシアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリーロキシアルキル($C_1 - C_6$)アルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリーロキシアルキル($C_1 - C_6$)アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ、 $C_1 - C_6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 - C_6$ アルキルスルホニル、 $C_6 - C_{10}$ アリーロキシアルキルチオ、 $C_6 - C_{10}$ アリーロキシアルキルスルフィニル、 $C_6 - C_{10}$ アリーロキシアルキルスルホニル、 $C_6 - C_{10}$ アリーロキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル($C_6 - C_{10}$)アリーロキシアルキル、及びハロ($C_6 - C_{10}$)アリーロキシアルキルを含む。

【0096】

「1つ以上の置換基」という表現は、本明細書で使用される場合、1つから、利用可能な結合部位の数に基づいて可能な最大数の置換基に等しいいくつかの置換基を指すが、ただし上記の安定性及び化学的実現可能性の条件を満たすことを条件とする。別段示さない限り、任意で置換される基は、基の置換可能な部位のそれぞれに、適切な置換基を有してもよく、置換基は同一であってもよいし、異なってもよい。本明細書で使用される場合、「独立して選択される」という用語は、単一の化合物における所与の変数の複数の例について、同一または異なる値が選択され得ることを意味する。

【0097】

いくつかの実施形態において、 Z^1 及び Z^2 は、全ての全体が本明細書に参照によって組み込まれる、Oliveira and Dancă、米国特許番号第7,442,830号、同第7,867,662号、及び同第8,003,819号に開示されるようなボロン酸錯化剤に由来する部分をと共に形成する。本発明の目的のために、「ボロン酸錯化剤」という用語は、そのそれぞれがボロンとの共有結合を形成し得る、少なくとも2つの官

10

20

30

40

50

能基を有する任意の化合物を指す。好適な官能基の非限定な例は、アミノ、ヒドロキシル、及びカルボキシルを含む。いくつかの実施形態において、官能基のうち少なくとも1つはヒドロキシル基である。「ボロン酸錯化剤に由来する部分」ボロン酸錯化剤は、ボロン酸錯化剤の2つの官能基から水素原子を除去することによって形成される部分を指す。

【0098】

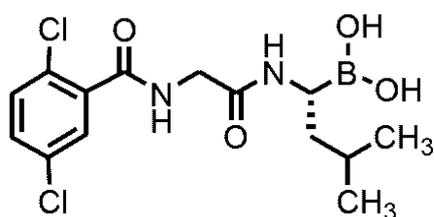
本明細書で使用される場合、用語「ボロン酸 (boronate) エステル」及び「ボロン酸 (boronic) エステル」は、互換的に使用され、 $-B(Z^1)(Z^2)$ 部分を含有する化学化合物を指し、 Z^1 または Z^2 のうち少なくとも1つはアルコキシ、アラルコキシ、またはアリールオキシであるか、もしくは Z^1 及び Z^2 はともに少なくとも1つのヒドロキシル基を有するボロン酸錯化剤に由来する部分を形成する。

10

【0099】

いくつかの実施形態において、 Z^1 及び Z^2 はそれぞれヒドロキシであり、式 (I) の化合物は、式 (II)

【化13】



(II)

20

を特徴とするか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸である。

【0100】

式 (II) の化合物 [(1R) - 1 - ({ [(2, 5 - ジクロロベンゾイル) アミノ] アセチル } アミノ) - 3 - メチルブチル] ボロン酸 (MLN2238) は、Olhava and Dancs、米国特許番号第 7, 442, 830 号に開示され、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる。

【0101】

いくつかの他の実施形態において、 Z^1 及び Z^2 は、鎖状または環状の少なくとも2つの連結原子によって分離される、少なくとも2個のヒドロキシル基を有する化合物に由来する部分をともに形成し、該鎖または環は、炭素原子、及び任意で N、S、または O であり得るヘテロ原子 (複数可) を含み、いずれの場合もボロンに結合する原子は、酸素原子である。

30

【0102】

本明細書で用いられる場合、「少なくとも2つのヒドロキシル基を有する化合物」という用語は、2つ以上のヒドロキシル基を有する化合物を指す。本発明の目的のために、2つのヒドロキシル基は、好ましくは少なくとも2つの連結原子によって、好ましくは約2つ~約5つの連結原子から、より好ましくは2つまたは3つの連結原子から、分離される。便宜上、「ジヒドロキシ化合物」という用語は、上記に定義される、少なくとも2つのヒドロキシル基を有する化合物を指すために使用され得る。したがって、本明細書で用いられる場合、「ジヒドロキシ化合物」という用語は、2つのヒドロキシル基のみを有する化合物に限定されることが意図されない。少なくとも2つのヒドロキシル基を有する化合物に由来する部分は、そのヒドロキシル基のうち任意の2つの酸素原子によってボロンに結合し得る。好ましくは、ボロン原子、ボロンに結合する酸素原子、及び2つの酸素原子に連結する原子は、5または6員環をともに形成する。

40

【0103】

本発明の目的のために、ボロン酸錯化剤は、好ましくは薬学的に許容される、すなわちヒトに対する投与のために好適である。いくつかの実施形態において、ボロン酸錯化剤は、例えば、Plamondon et al.、WO 02/059131、及びGup

50

ta et al., WO02/059130に記載されるように、糖である。「糖」という用語は、単糖類、二糖類、多糖類、糖アルコール、及びアミノ糖を含む、ポリヒドロキシ炭水化物部分を含む。いくつかの実施形態において、糖は、単糖類、二糖類、糖アルコール、またはアミノ糖である。好適な糖の非限定な例は、グルコース、スクロース、フルクトース、トレハロース、マンニトール、ソルビトール、グルコサミン、及びN-メチルグルコサミンを含む。ある特定の実施形態において、糖はマンニトールまたはソルビトールである。したがって、糖がマンニトールまたはソルビトールである実施形態において、Z¹及びZ²は、式C₆H₁₂O₆の部分をともに形成し、2つの脱プロトン化ヒドロキシル基の酸素原子はボロンと共有結合を形成して、ボロン酸エステル化合物を形成する。特定の実施形態において、Z¹及びZ²は、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる、米国特許番号第7,442,830号に開示される、D-マンニトールに由来する部分をともに形成する。

10

【0104】

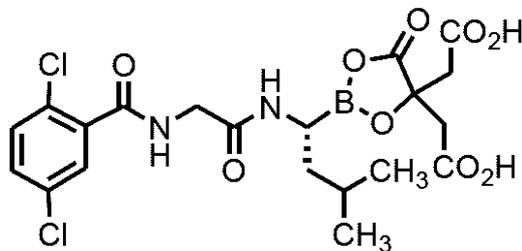
いくつかの実施形態において、ボロン酸錯化剤は、例えば、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる、Elliott et al., WO09/154737に記載されるように、アルファ-ヒドロキシカルボン酸またはベータ-ヒドロキシカルボン酸である。いくつかの実施形態において、ボロン酸錯化剤は、グリコール酸、リンゴ酸、ヘキサヒドロマンデル酸、クエン酸、2-ヒドロキシイソ酪酸、3-ヒドロキシ酪酸、マンデル酸、乳酸、2-ヒドロキシ-3,3-ジメチル酪酸、2-ヒドロキシ-3-メチル酪酸、2-ヒドロキシイソカプロン酸、ベータ-ヒドロキシイソ吉草酸、サリチル酸、酒石酸、ベンジル酸、グルコヘプトン酸、マルトン酸、ラクトビオン酸、ガラクトル酸、エンボン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ、及び3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸からなる群から選択される。ある特定の実施形態において、ボロン酸錯化剤はクエン酸である。

20

【0105】

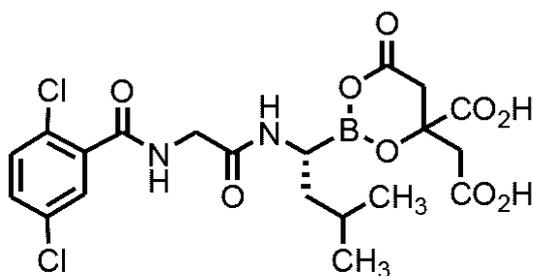
アルファ-ヒドロキシカルボン酸またはベータ-ヒドロキシカルボン酸がクエン酸である、ある特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(III-A)または(III-B)：

【化14】



(III-A)

30



(III-B)

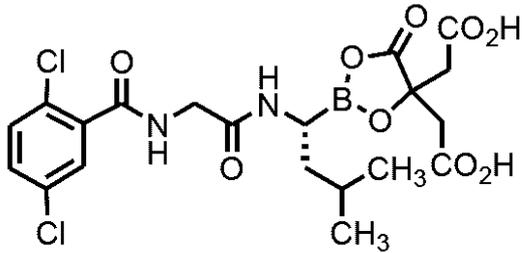
40

を特徴とするか、またはその混合物もしくはその薬学的組成物である。

【0106】

アルファ-ヒドロキシカルボン酸またはベータ-ヒドロキシカルボン酸がクエン酸である、ある特定の実施形態において、式(I)の化合物は、式(III-A)：

【化 15】



(III-A)

を特徴とするか、またはその薬学的組成物である。

10

【0107】

(III-A)の化合物2,2 - {2 - [(1R) - 1 - ({[(2,5 - ジクロロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) - 3 - メチルブチル] - 5 - オキソ - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 4,4 - ジイル} 二酢酸 (MLN9708) は、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる、Elliott et al.、WO09/154737に開示される。

【0108】

いくつかの実施形態において、式(I)、(II)、(III-A)、(III-B)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸は、別の治療様式との併用で投与される。いくつかの実施形態において、(III-A)の化合物またはその薬学的組成物は、別の治療様式との併用で投与される。いくつかの実施形態において、治療様式は、癌を有する患者に通常与えられる様式である。いくつかの実施形態において、他の治療様式は放射線療法である。いくつかの実施形態において、他の治療様式は別の治療剤である。いくつかの実施形態において、他の治療剤は、放射線療法及び1つ以上の治療剤である。他の治療剤は、同一の投薬形態で、または別個の投薬形態として投与され得る。別個の投薬形態として投与されるとき、他の治療剤は、式(I)、(II)、(III-A)、もしくは(III-B)のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸の投与の前に、同時に、または後に投与され得る。

20

【0109】

治療剤の非限定な例は、トポイソメラーゼI阻害剤(例えば、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、及びこれらの類似体または代謝物、ならびにドキシソルピシン)と、トポイソメラーゼII阻害剤(例えば、エトポシド、テニポシド、エピルピシン、及びダウノルピシン)と、アルキル化剤(例えば、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、チオテパ、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、デカルバジン、メトトレキサート、マイトマイシンC、及びシクロホスファミド)と、DNA干渉物質(例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、及びカルボプラチン)と、プレオマイシンなどのDNA干渉物質及びフリーラジカル生成物質と、ヌクレオシド模倣物(例えば、5 - フルオロウラシル、カペシチビン、ゲムシタビン、フルダラビン、シタラビン、メルカプトプリン、チオゲアニン、ペントスタチン、及びヒドロキシ尿素)と、を含むDNA破損化学療法剤を含む。

30

40

【0110】

治療剤の他の非限定な例は、パクリタキセル、ドセタキセル、及び関連する類似体と、ビンクリスチン、ビンブラスチン、及び関連する類似体と、サリドマイド、レナリドマイド、及び関連する類似体(例えば、CC-5013及びCC-4047)と、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、イマチニブメシル酸塩、エルロトニブ、ソラフェニブ、クリジトニブ、ベムラフェニブ、及びゲフィチニブ)と、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)と、I Bキナーゼの阻害剤を含むNF - B阻害剤と、癌において過剰発現するために、細胞複製を下方制御するタンパク質に結合する抗体(例えば、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、イビリムマブ、及びペバシズ

50

マブ)と、癌において上方制御、過剰発現、または活性化されることが知られ、その阻害が細胞複製を下方制御する、タンパク質または酵素の他の阻害剤と、を含む、細胞複製を攪乱する化学療剤を含む。

【0111】

いくつかの実施形態において、治療剤は、シスプラチン、5-フルロウラシル、エピルピシン、ドセタキセル、及びパクリタキセルからなる群から選択される。

【0112】

放射線療法は、式(I)、(II)、(III-A)、もしくは(III-B)のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸の投与の前に、同時に、または後に別の治療様式として使用され得る。いくつかの実施形態において、放射線療法は外部照射放射線療法である。外部照射放射線療法は、分画として知られる一連の治療として与えられる。いくつかのそのような実施形態において、外部照射放射線療法は原体照射放射線療法である。いくつかの実施形態において、放射線療法は内部放射線療法である。内部放射線療法は、癌の中に直接、またはその近くに定置される、針、シース、ワイヤ、またはカテーテル内に密封された放射性物質を使用する。

10

【0113】

製剤化及び投与

式(I)の化合物の薬学的に許容される塩がこれらの組成物において利用される場合、塩は、好ましくは無機または有機の酸または塩基に由来する。好適な塩の概説については、例えば、Berge et al, J. Pharm. Sci. 66: 1-19 (1977)、及び Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000を参照されたい。

20

【0114】

好適な酸添加塩の非限定な例は、以下、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニル-プロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、及びウンデカン酸塩を含む。

30

【0115】

好適な塩基添加塩は、非限定的に、アンモニウム塩と、リチウム塩、ナトリウム塩、及びカリウム塩などのアルカリ金属塩と、カルシウム塩及びマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩と、亜鉛塩などの他の多価金属塩と、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、t-ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、及びコリンなどの有機塩基を有する塩と、アルギニン、リシンなどのアミノ酸を有する塩と、などを含む。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、式(I)のボロン酸化合物の塩基添加塩であり、式中、Z¹及びZ²はともにヒドロキシである。

40

【0116】

「薬学的に許容される担体」という用語は、本明細書において、レシピエント対象、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトに適合し、薬剤の活性を終結させずに、活性剤を標的部位に送達するために好適である物質を指すために使用される。もしある場合、担体に関連する毒性または有害作用は、好ましくは、活性剤の意図される使用のリスク/利益比と釣り合う。

【0117】

「担体」、「アジュバント」、または「ビヒクル」という用語は、本明細書で互換的に

50

使用され、望ましい特定の投薬形態に好適である、任意かつ全ての溶媒、希釈剤、及び他の液体ビヒクル、分散または懸濁補助剤、表面活性剤、pH修正剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存剤、固形結合剤、滑沢剤、ならびに同様物を含む。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000は、薬学的に許容される組成物の製剤化において使用される様々な担体、及びその調製の既知の技術を開示する。任意の望ましくない生物学的効果を生ずること、または他の方法で薬学的に許容される組成物の任意の他の成分(複数可)と有害な様式で相互作用することなどによって、任意の従来の担体培地が本発明の化合物と適合しない場合を除いて、その使用は、本発明の範囲内にあると企図される。薬学的に許容される担体としての役割を果たし得る材料のいくつかの例は、イオン交換体と、アルミナと、ステアリン酸アルミニウムと、レシチンと、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質と、リン酸塩、炭酸塩、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、グリシン、ソルビン酸塩、またはソルビン酸カリウムなどの緩衝剤物質と、飽和植物脂肪酸、水、発熱物質を含有しない水、塩、または硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、及び亜鉛塩などの電解質、コロイドシリカ、3ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸塩、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂、ラクトース、グルコース、スクロース、及びマンニトールなどの糖、コーンスターチ及びジャガイモデンプンなどのデンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体、トラガント末の部分グリセリド混合物と、麦芽と、ゼラチンと、タルクと、カカオバター及び坐剤ワックスなどの賦形剤と、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、及びダイズ油などの油と、プロピレングリコール及びポリエチレングリコールなどのグリコールと、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステルと、寒天と、アルギン酸と、等張生理食塩水と、リンゲル液と、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、及びグリセロールなどのアルコールと、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン及びスルホブチルエーテル-シクロデキストリンなどのシクロデキストリンと、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤と、鉱物油及びワセリンなどの石油炭化水素と、を含むが、これに限定されない。着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、及び芳香剤、保存剤、及び酸化防止剤もまた、製剤者の判断に従って、組成物中に存在し得る。

【0118】

本発明において利用される薬学的組成物は、数ある中でも、従来の造粒、混合、溶解、カプセル化、凍結乾燥、または乳化プロセスなどの、当該技術分野において既知である方法によって製造され得る。組成物は、顆粒剤、沈殿物、または微粒子、凍結乾燥された、回転乾燥された、もしくは噴霧された粉末を含む粉末、無定形粉末、錠剤、カプセル、シロップ剤、坐剤、注射、乳剤、エリキシル剤、懸濁剤、または溶液を含む、様々な形態で産生され得る。

【0119】

本発明において利用される薬学的組成物は、哺乳動物、好ましくはヒトに対する薬学的投与のために製剤化される。本発明のそのような薬学的組成物は、経口的に、非経口的に、吸入噴霧によって、局所的に、直腸的に、経鼻的に、頬側に、腔に、または移植されたリザーバを介して投与され得る。本明細書で使用される場合、「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内及び頭蓋内注射または注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口的に、静脈内に、または皮下に投与される。本発明の製剤は、短時間作用、高速放出、または長時間作用であるように設計され得る。更に、化合物は、全身的な方法よりもむしろ、腫瘍部位での投与(例えば、注射による)などの局所的な方法で投与され得る。

【0120】

経口投与のための液体投薬形態は、薬学的に許容される乳剤、マイクロ乳剤、溶液、懸

10

20

30

40

50

濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤を含むが、これに限定されない。活性化合物に加えて、液体投薬形態は、例えば、水または他の溶媒などの当技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、可溶化剤ならびにエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、シクロデキストリン、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及び脂肪酸エステルソルビタンなどの乳化剤、ならびにこれらの混合物を含有し得る。不活性希釈剤以外に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、及び芳香剤などのアジュバントを含み得る。

10

【0121】

注射可能調製物、例えば、無菌の注射可能水性または油性懸濁剤は、好適な分散剤または湿潤剤及び懸濁剤を使用して既知の技術に従って製剤化され得る。無菌の注射可能調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液として、無菌の注射可能溶液、懸濁剤、または乳剤であり得る。用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液、及びU.S.P.、等張塩化ナトリウム溶液がある。更に、無菌の固定油が、溶媒または懸濁培地として従来用いられる。この目的のために、合成モノ-またはジグリセリドを含む、任意のブランドの固定油が用いられ得る。更に、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製において使用され得る。注射可能製剤は、例えば、細菌を保持するフィルターに通して濾過することにより、または使用前に無菌水または他の無菌注射可能培地に溶解または分散され得る無菌の固形組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。非経口投与のために製剤化される組成物は、ポラス注射または定時プッシュによって注射され得るか、または継続的注入によって投与され得る。

20

【0122】

経口投与のための固形投薬形態は、カプセル、錠剤、丸剤、粉末、及び顆粒剤を含む。そのような固形投薬形態において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウムなどの少なくとも1つの不活性な薬学的に許容される賦形剤または担体、及び/またはa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤または増量剤、b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアカシアなどの結合剤、c)グリセロールなどの湿潤剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプンなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶液遅延剤、f)第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h)カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、ならびにi)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物などの滑沢剤と混合される。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、投薬形態はまた、リン酸塩または炭酸塩などの緩衝剤を含み得る。

30

【0123】

類似した型の固形組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量のポリエチレングリコール、及び同様の賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられ得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒剤の固形投薬形態は、薬学的製剤分野において既知の腸溶コーティング及び他のコーティングなどのコーティング及び殻を用いて調製され得る。それらは、任意に不透明化剤を含有し得、または好ましくは、腸管の特定の部分においてのみ、任意に、遅延された様式で、活性成分（複数可）放出する組成物であり得る。使用され得る埋封組成物の例は、ポリマー物質及びワックスを含む。類似した型の固形組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量のポレチレングリコール、及び同様の賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられ得る。

40

【0124】

50

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物が、経口投与される。いくつかの実施形態において、式(III-A)の化合物、またはその薬学的組成物が、経口投与される。いくつかのそのような実施形態において、式(III-A)の化合物の薬学的組成物は、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる、Elliott et al.、WO 09/154737に記載されるように、ゼラチンカプセル内に調製される。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、式(III-A)の化合物、またはその結晶性形態、充填剤、任意で滑沢剤、任意で流動補助剤、任意で緩衝剤を含む。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、式(III-A)の化合物、またはその結晶性形態、充填剤、滑沢剤、及び流動補助剤を含む。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、約0.2%~約12%の式(III-A)の化合物、またはその結晶性形態、約76.5%~約99.8%の充填剤、任意で最大約1.5%の滑沢剤、及び任意で最大約5%の流動補助剤を含む。経口薬学的組成物は、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる、Elliott et al.、WO 09/154737に記載される方法によって調製され得る。

10

【0125】

活性化化合物はまた、上述の1つ以上の賦形剤を有するマイクロ-カプセル化形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒剤の固形投薬形態は、薬学的製剤分野で周知の腸溶コーティング、放出制御コーティング、及び他のコーティングなどのコーティング及び殻を用いて調製され得る。そのような固形投薬形態において、活性化化合物は、スクロース、ラクトース、またはデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合され得る。常法に従って、そのような投薬形態はまた、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウム及びマイクロ結晶性セルロースなどの錠剤化滑沢剤及び他の錠剤化補助剤を含み得る。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、投薬形態はまた、緩衝剤も含み得る。それらは、任意に不透明化剤を含有し得、腸管の特定の部分においてのみ、または腸管の特定の部分において優先的に、任意に、遅延された様式で、活性成分(複数可)のみを放出する組成物であり得る。使用され得る埋封組成物の例は、ポリマー物質及びワックスを含む。

20

【0126】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための投薬形態は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧、吸入剤、またはパッチを含む。活性成分は、薬学的に許容される担体及び必要に応じて任意の必要な保存剤または緩衝剤と無菌条件下で混合される。眼科用製剤、点耳薬、及び点眼薬もまた、本発明の範囲内にあることが企図される。更に、本発明は、身体への化合物の制御された送達を提供する更なる利点を有する経皮パッチの使用を企図する。そのような投薬形態は、適切な培地内に化合物を溶解または分配することによって作製され得る。吸収増強剤もまた、皮膚を横切る化合物の流動を増加させるために使用され得る。速度は、速度制御膜を提供することによって、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化合物を分散させることによってのいずれかで、制御され得る。

30

【0127】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、静脈内投与される。いくつかのそのような実施形態において、式(I)(式中、 Z^1 及び Z^2 は、ボロン酸錯化剤に由来する部分をとともに形成する)の化合物は、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる、Plamondon et al.、WO 02/059131、またはその全体が本明細書に参照によって組み込まれる、Elliott et al.、WO 09/154737に記載されるように、凍結乾燥粉末の形態で調製され得る。いくつかの実施形態において、凍結乾燥粉末はまた、遊離ボロン酸錯化剤を含む。好ましくは、遊離ボロン酸錯化剤及び式(I)の化合物は、約0.5:1~約100:1、より好ましくは約5:1~約100:1の範囲のモル比で混合物中に存在する。様々な実施形態において、凍結乾燥粉末は、約10:1~約100:1、約20:1~約100:1、または約40:1~約100:1の範囲のモル比で、遊離ボロン酸錯化剤及び対応するボロン酸エステルを含む

40

50

。

【0128】

いくつかの実施形態において、凍結乾燥粉末は、ボロン酸錯化剤及び式(I)の化合物を含み、他の成分を実質的に含まない。しかしながら、組成物は、当該技術分野において既知である1つ以上の他の薬学的に許容される賦形剤、担体、希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、増量剤、安定化剤、可溶化剤、及び他の物質を更に含み得る。これらの物質を含有する薬学的に許容される製剤の調製物は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000、または最新版に記載される。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、式(I)の化合物、増量剤、及び緩衝剤を含む。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は式(III-A)の化合物、増量剤、及び緩衝剤、を含む。

10

【0129】

式(I)または式(III-A)の化合物を含む凍結乾燥粉末は、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる、Plamondon et al., WO 02/059131、またはその全体が本明細書に参照によって組み込まれる、Elliott et al., WO 09/154737に記載される方法に従って調製され得る。いくつかの実施形態において、凍結乾燥粉末調製するための方法は、(a)式(I)(式中、Z¹及びZ²はそれぞれヒドロキシ及びボロン酸錯化剤である)のボロン酸化合物を含む水性混合物を調製することと、(b)混合物を凍結乾燥することと、を含む。いくつかの実施形態において、凍結乾燥粉末を調製するための方法は、(a)式(III-A)化合物、増量剤、及び緩衝剤を含む水性混合物を調製することと、(b)混合物を凍結乾燥することと、を含む。

20

【0130】

凍結乾燥粉末は、好ましくは薬学的投与のために好適な水性溶媒を添加することによって再構成される。好適な再構成溶媒の例は、水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)を非限定的に含む。好ましくは、凍結乾燥粉末は、生理(0.9%)食塩水で再構成される。再構成時、ボロン酸エステル化合物と対応する遊離ボロン酸化合物との間に平衡が確立される。いくつかの実施形態において、平衡は、水性培地の添加後、素早く、例えば10~15分以内に達成される。平衡で存在するボロン酸エステル及びボロン酸の相対濃度は、例えば、溶液のpH、温度、ボロン酸錯化剤の性質、凍結乾燥粉末中に存在するボロン酸錯化剤対ボロン酸エステル化合物の比率などのパラメータに依存する。

30

【0131】

本発明において利用される薬学的組成物は、好ましくは、癌の再発を有する、またはそれを発症するリスクにある、またはそれを経験する患者に対する投与のために製剤化される。本発明において利用される好ましい薬学的組成物は、経口、静脈内、または皮下投与のために製剤化される薬学的組成物である。治療有効量の式(I)の化合物を含有する上記の投薬形態のうちいずれも、ゆうに通例の実験方法の範囲内にあり、本発明の範囲内にある。いくつかの実施形態において、本発明において利用される薬学的組成物は、別の治療剤を更に含み得る。

40

【0132】

本開示の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、典型的に、通常唯一の活性剤としてその治療剤を含む組成物中に投与されるであろう量より多くなることはない。好ましくは、本開示の組成物中の追加の治療剤の量は、唯一の治療活性剤としてその治療剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%~約100%の範囲にある。

【0133】

本発明がより完全に理解されるように、以下の調製実施例及び試験実施例が説明される。これらの実施例は、特定の化合物をどのように作製または試験するかを例示説明するものであり、いかなる方法でも本発明の範囲を限定するものとして見なされるべきではない。

50

【実施例】

【0134】

実施例1：化合物及び薬学的組成物の調製

式(II)の化合物[(1R)-1-({[(2,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]アセチル}アミノ)-3-メチルブチル]ポロン酸は、Olhava and Danc a、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる、米国特許番号第7,442,830号に開示される方法によって調製される。式(III-A)の化合物2,2-{2-[(1R)-1-({[(2,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]アセチル}アミノ)-3-メチルブチル]-5-オキソ-1,3,2-ジオキサポロラン-4,4-ジイル}二酢酸は、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる、Elliott et al.、WO09/154737に開示される方法によって調製される。式(III-A)の化合物の経口カプセル製剤は、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる、Elliott et al.、WO09/154737に開示される方法によって調製される。式(III-A)の化合物の静脈内投与製剤は、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる、Elliott et al.、WO09/154737に開示される方法によって調製される。静脈内投与製剤への再構成のために好適な、式(III-A)の化合物の凍結乾燥製剤は、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる、Elliott et al.、WO09/154737に開示される方法によって調製される。

10

【0135】

実施例2：原発性ヒト腫瘍異種移植のFDG-PET分析

20

治験薬MLN9708は、水溶液中で即時にMLN2238へと加水分解するクエン酸エステルである(Kupperman et al(2010)Cancer Res. 70:1970-1980)。MLN2238を、本明細書に記載されるインビボ及びインビトロ研究において、MLN9708の代替として使用した。

【0136】

PHTX192Lu及びPHTX132Lu原発性ヒト肺腺癌外植片を、SCIDマウスにおいて皮下に移植し、200~300mm³まで成長させ、無作為化し、撮像のために選択した。PHTX132Lu移植動物上に2つの別個の試験を実行して、FDG信号変化の再現性及び頑健性を確認した(n=4~8/群)。各腫瘍株について、MLN2238での治療後の異なる時点で3つの別個の群の動物を試験した。したがって、全ての動物を基線で走査し、その後MLN2238(11mg/kg、静脈内)を受けさせ、その後投与の6、24、及び48時間後に3つの群の動物を走査した。動物は撮像前に約6時間絶食し、撮像セッションの1時間前にFDG投与を受けた。Siemens Inveon PET/CT(Siemens Medical, Knoxville, TN, USA)を使用して、5分間の静的画像(8分間の減衰補正走査を続ける)を取得した。2次元サブセット期待値最大化(OSEM)法を使用してPETデータを再構築し、Acquisition Workshop(Siemens)を使用して全身画像128x128x63ボクセルを得た。対象の領域を手動で腫瘍全体の上に引き出し、標準化取り込み値(SUV)最大及び平均を抽出した。

30

【数1】

40

$$(SUV = \frac{FDG \text{領域}}{FDG \text{用量} / \text{体重}})$$

別段明記しない限り、全てのデータを対でのスチューデントt検定(p0.05未満が有意)として分析した。

【0137】

免疫無防備状態マウスにおける早期の研究は、PHTX192Lu及びPHTX132Lu原発性ヒト腫瘍外植片において、それぞれ中程度/低度及び高い有効性で(21日目での治療されるt/c平均腫瘍体積÷平均腫瘍体積対照は、0.8対0.29である)、MLN2238の慢性的な21日抗腫瘍活性(11mg/kg、隔週、静脈内)を示している。

50

【0138】

試験1 (S1)。PHTX132LuからのFDG SUVmaxは、48時間での約32%の有意な減少を示した。同一の試験からのFDG SUVaveは、約40%の有意な減少を示した。定性的に、治療の48時間後の腫瘍におけるFDG信号のほぼ全体的な低減が存在するが、周囲は核心ほどは大きく影響されないようであることが留意される。対照的に、腫瘍におけるPHTX192Lu FDG信号は、大きくは影響されていなかったようである(図1)。

【0139】

試験2 (S2)。PHTX132Luにおいて反復試験を実行した。FDG SUVmax (約22%)及びSUVave (約34%) (図2A及び2B)の両方において、減少が観察されたが、後者のみが統計的有意性を達成した。

10

【0140】

S1及びS2の基礎FDG SUVave及びFDG SUVmaxは、有意に異なることに留意されたい(SUVave 1.01対0.64、及びSUVmax 1.92対1.18)。

【0141】

試験3 (S3)。PHTX192Lu非応答性モデルにおいて、FDG SUVmax (約23%)またはSUVave (約12%) (図2C及び2D)のいずれも、治療の48時間後に有意な変化を示さなかった。

20

【0142】

図2A~D (0時間及び48時間でのSUVave及びSUVmax平均値)及び表1は、これらの観察をまとめる。興味深いことに、0時間でのFDG SUVmaxは、PHTX192対PHTX132 (S2)において有意により高かった(スチューデントt検定対応なし、pが0.05未満)が、PHTX132 (S1)よりもわずかに高かった。この基礎解糖表現型は、感受性モデルにおけるMLN2238での治療に対する代謝応答性の程度において、役割を果たし得る。

【0143】

【表1】

表1. MLN2238処置前及びその48時間後の原発性腫瘍異種移植のSUV測定

30

	0時間		48時間		基線からのパーセンテージ変化	
	SUVmax	SUVave	SUVmax	SUVave	SUVmax	SUVave
PHTX132Lu	1.92 (0.18)	1.01 (0.07)	1.30 (0.04)	0.61 (0.04)	-32* [-10~-56%]	-40* [-8~-65]
PHTX132Lu (S2)	1.18 (0.1)	0.64 (0.06)	0.92 (0.16)	0.42 (0.08)	-22 [49~~76]	-33* [7~~66]
PHTX192Lu	2.27 (0.21)	1.07 (0.05)	1.74 (0.08)	0.93 (0.02)	-23 [-1.6~~22]	-12 [1.6~~40]

40

標準偏差が括弧 () 内に、範囲が角括弧 [] 内に示される。

【0144】

別の試験において、1) MLN2238は、PHTX132Lu異種移植において、従来のノギス腫瘍体積測定によって決定される、慢性的な抗腫瘍活性を産生した、2) 単回用量のMLN2238は、MLN2238に対して慢性的に感受性である腫瘍モデルにおけるFDG信号の著明な減少を産生した、3) 慢性的非感受性モデルにおける単回用量の

50

MLN 2238は、48時間でFDGにおける有意な変化を示さなかった。これらのデータは、早期FDG - PET応答が、より慢性的な抗腫瘍活性を予測し得るという考えを支持する。皮下異種移植(S1及びS2)における反復試験は、再現性が評価されることを可能にした。有意な変化が観察されたものの、2つの試験における応答性群中に多様性が存在した。

【0145】

実施例3：MLN 2238治療を有する腫瘍異種移植の更なるFDG - PET試験

マウスに腫瘍を移植し、MLN 9708 (11 mg / kg、静脈内)で処置し、絶食させ、実施例2におけるように撮像した。

【0146】

A. 更なる実験を行って、急性時点(6、24、及び48時間)でのMLN 9708処置後の腫瘍(KRas対WT)間のFDG取り込みを決定した。第1の試験について、原発性腫瘍PHTX - 132LU (KRas野生型)で急性PD撮像研究を行った。MLN 2238 (11 mg / kg、静脈内、N = 7 / 群)を、1回、単一ボラスとして投与し、それらのそれぞれの時点(0、6、24、及び48時間)で動物を撮像した。各群は、MLN 9708投与の24時間前に¹⁸F - FDG取り込みの基線走査を受けた。データの定量的分析は、SUV_{max}及びSUV_{ave}が、6時間で増加した信号強度に向かい、48時間で有意に減少する傾向を示すことを示した(図3、p = 0.015)。これは、約0.30の治療/対照での応答性腫瘍である。6時間の時点は、SUV_{ave}及びSUV_{max}の両方のパラメータにおいて、「フレア様」事象に向かう傾向を示した。この減少は、MLN 4924などの他のユビキチン/プロテアソーム経路阻害剤プロジェクトにおいても観察されていたため、これは異常な事象としては留意されなかった。より後の時点でのFDG取り込み画像の比較は、MLN 9708投与の24及び48時間後の、腫瘍の信号強度における著しい減少を見出した。

【0147】

B. 別の実験(図4)において、ヒト原発性腫瘍株PHTX - 24C及びPHTX - 132LUを利用した。PHTS - 24C(原発性ヒト結腸)腫瘍は、希なA146TKRAS変異を有する。この変異は活性ではなく、腫瘍は野生型腫瘍のように挙動する。限られたPHTX - 24C動物数(N = 2 / 群 / 腫瘍株)により、3つの時点(基線、MLN 2238の6及び24時間後)のみが提供された。FDG - PETで、処置(MLN 2238、11 mg / kg、静脈内)の24時間後のその活性の減少は、PHTX - 132Lu(肺腫瘍)の活性の減少に定性的に類似した。MLN 9708治療の24時間時限後の腫瘍は、両方の腫瘍型についてFDG取り込みにおける減少を示した(図4)。

【0148】

C. 原発性腫瘍株PHTX - 192LU (KRAS変異体)での撮像試験もまた、行った。この実験は、MLN 2238処置(11 mg / kg、静脈内、治療/対照約0.8)後の基線を超える2つの時点(6及び24時間)のみを考慮した。試験中に使用した動物の数は、6時間群についてn = 7、24時間群についてn = 6であった。データ(図5)は、SUV_{ave}におけるわずかな減少を示すが、信号強度は6~24時間時点にわたって安定した。この実験のために試験された群間に有意性は存在しなかった。

【0149】

D. Horizon同質遺伝子細胞株(SW48野生型KRas及びSW48KRas G13D)を、2つの異なる試験において試験した。異種移植として移植した(SW48、図6A)及び(SW48 G13D、図6B)を、MLN 9708投与の6、24、及び48時間後に基線走査及びFDG - PET撮像をして、以前の試験(MLN 2238、11 mg / kg、静脈内、N = 8)に従って実行した。残念ながら、実験は、以前試験された臨床腫瘍株について見られた傾向に従わなかった。G13D腫瘍について6時間での基線を超えたFDG上昇があるのに対して、親についてはほぼ変化がない、2つの細胞株間にわずかな差が存在した。この試験において留意されたのは、48時間期間で信号における有意な減少を有した親細胞株と比較して、G13D株が、24及び48時間期間で

10

20

30

40

50

安定化したFDG信号を有するようであることであった。

【0150】

これらの実験から収集されたデータに基づいて、最初の仮説が再度導かれた。KRAS変異は、癌が細胞負荷に対処することを補助することによって、癌に対する生存利点を提供すると理論付けられた。更なる撮像分析を考案して、これがFDG及びPETによって撮像され得る現実の事象であるかどうかを決定した。

【0151】

実施例4：器官型細胞培養撮像

3次元(3D)器官型細胞培養(OTOC)技術が、インビトロでの放射線標識化合物の取り込みを監視する目的のために考案された。OTOCは、細胞間質マトリックスと混合され、約2~3mmの厚さかつ約3~7mmの直径の球または半固形卵円に形成された腫瘍細胞の3D培養物である。細胞の集団における腫瘍様3D特性を確立するために培養した後、撮像前に1時間、それらを $75\mu\text{Ci}$ ^{18}F -FDGを有する培地内でインキュベートする。このプロセスは、プラスチック表面上で成長される培養よりも、インビボ環境で何が遭遇されているのかをより良く示す、栄養素拡散勾配などの3D環境を提供する。OTOCでのインビトロ実験は、KRAS変異体と野生型細胞株との間のグルコース取り込み/利用における差を示した。第1の試験は、6OTOC/ウェルを有する6ウェル平板からなった。MLN9708のインビトロ投薬は、歴史的な化合物のためのインビボPK研究から推定された。決定された 700ng/ml 濃度は、MLN9708の標準インビボ用量(11mg/kg 、PK用量、静脈内)で達成可能な平均腫瘍濃度に由来した。

10

20

【0152】

3つの細胞株(HT-29、HCT-116、及びH460)を、薬物処理の後のFDG取り込みの効果を試験するための第1のOTOC実験において使用した。撮像様式チェレンコフ発光撮像(CLI, Robertson et al. (2009) Phys. Med. Biol. 54: N355-N365)を使用して、インビトロでのFDG応答を監視した。細胞株HT-29(KRAS野生型)はインビボでMLN9708に対して応答性である(t/c が0.3未満)一方で、HCT-116及びH460(ともにKRAS変異体)は、プロテアソーム阻害に対する耐性を有する。化合物投与の24、48、72、96時間後に、OTOCを撮像した。図7のデータは、応答性株と非応答性株との間のFDG取り込み値における差を示す。HT-29は24時間時点で増加した取り込み(48%)を有した一方で、他の2つの細胞株は、早期の時点でわずかな応答(10%未満)またはFDG信号における減少(H460は対照から-10%減少)を示した。

30

【0153】

その後、OTOCの実験を、 700ng/ml 濃度、経時的な ^{18}F -FDG取り込みを監視して、同質遺伝子の株SW48及びSW48G13D(図8)で実行した。KRAS変異体は、野生型のものとは著しく異なって挙動した。KRAS変異体は、8時間期間以内により低いFDG取り込みを有した一方で、野生型は、同じ8時間期間以内にFDG取り込みにおける増加を示した。図8は、60時間にわたる監視の平均輝度について、対照に正規化されたものとしてプロットしたデータを示す。

40

【0154】

実施例5：更なる異種移植試験

生成されたOTOCデータに基づいて、いくつかの追加のインビボ試験を行って、最初の研究において見逃された可能性のある早期事象が存在するかどうかを決定した。KRAS変異体PHTX-192LUでのより広範なPD試験(図9)を、MLN2238処置(11mg/kg 、静脈内)後のより多くの時点、すなわち、基線、薬物投与の2、6、24、及び48時間後に実施して(1群につき $N=7$ 、治療/対照は約0.8)、仮説が正しいかどうかを決定した。データから理解できるように、KRAS変異体細胞株は、FDG取り込みが早期時点において減少している早期事象、及びより後の時点でのFDG取り込みにおける安定化/増加を有するようである。

50

【0155】

PHTX-132LU細胞株についての最初の発見(図10)を再確認するために、MLN2238(11mg/kg、静脈内)処置のより大きい試験(n=8)を、インビトロ実験から取得されたデータによる、より広範な時間枠で実施した。これらは、このKRAS変異体での早期時点における増加、及びより後の時点への進行中における信号の減少であるようであり(0~48時間時点からのSUVaveの差は0.038のp値を有し、治療/対照は約0.30であった)、最初のデータを再確認する。

【0156】

11mg/kg静脈内でのMLN2238での別の実験を、KRAS野生型細胞株である細胞株WSU-DLCL2で、インビボにて実行した。この細胞株は、他の野生型細胞株について見られた同一の傾向を示した(図11)(0と24または48時間時点との間のSUVave差、p値が0.005未満)(1群につき8匹の動物、治療/対照約0.44)。FDG取り込みにおける増加が早期の時点において見られ、24及び48時間群において取り込みにおける減少が見られた。治療の48時間後までに、SUVaveにおいて35%の減少が存在した。

10

【0157】

11mg/kg静脈内でのMLN2238による試験を、インビボで原発性ヒト腫瘍PHTX-9C(結腸腫瘍)、G12D変異体KRASによって実行した。FDG-PET(1群につき8匹の動物、治療/対照約0.64)は、6時間時点において減少を、48時間までに増加を示した(図12)。

20

【0158】

上記の試験、及び更なる細胞株異種移植で類似した様式で実行した研究のうちのいくつかからの結果を、以下の表に収集する。

【0159】

【 表 2 - 1 】

表 2. MLN2238 処置を有する異種移植腫瘍の FDG-PET 分析の収集

細胞株	基礎 SUV _{ave}	終点 SUV _{ave}	SUV _{ave} の % 変化	スチューデント t 検定の前後のデルタ	KRAS 変異体 状態	他の変異	MLN2238 の T/C
PHTX-2 4C	1. 267	1. 300	2. 60	0. 478	変異体 (A14 6T)	KIT (D816 H)	0. 35
PHTX-2 4C	1. 167	1. 047	-10. 2 8	0. 034	変異体 (A14 6T)	KIT (D816 H)	0. 35
PHTX-1 92LU	1. 427	1. 019*	-28. 5 9	0. 188	変異体 (G13 D)	STK11 (D1 94N)	0. 78
PHTX-1 92LU	1. 06	0. 926	-12. 6 4	0. 095 (n=4)	変異体 (G13 D)	STK11 (D1 94N)	0. 78
PHTX-1 92LU	0. 912	0. 653	-28. 4 0	0. 010	変異体 (G13 D)	STK11 (D1 94N)	0. 78
PHTX-9 C	0. 832	0. 678	-18. 5 1	0. 235	変異体 (G12 D)	APC (Q136 7*)	0. 64
H460	1. 016	0. 944	-7. 09	0. 54	変異体 (Q61 H)	STK11 (Q3 7*) PIK3C A (E545K) MAP2K1 (Y 134C)	1. 12 (1 4mg/k g)
PHTX-1 32LU	1. 109	0. 613	-44. 7	0. 0092	野生型	VHL (P81 S)	0. 35

10

20

30

40

。腫瘍は、研究の開始時に約300～400mm³であった。対照がそれぞれの試験にあったため、スチューデントt検定が測定上に実行された。P0.05未満が有意であると判断された。T/C列は、細胞株異種移植を有する別個の試験からであり、21日での細胞株の典型的な値を意味する。0.4未満の値は感受性腫瘍を示し、0.4～0.6は部分的に耐性の腫瘍を示し、0.6超は耐性の腫瘍を示すと見なされる。

【0161】

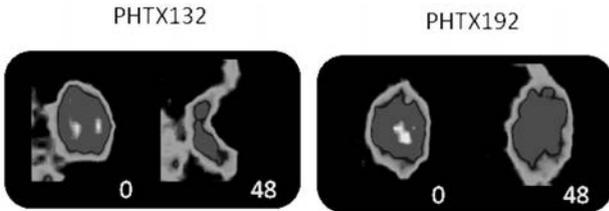
PHTX-132LU、PHTX-192LU、H1650、H460は、肺腫瘍（固形腫瘍）である。WSU-DLCL2細胞は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（血液腫瘍）からである。SW48、PHTX-9C、及びPHTX-24Cは、結腸腫瘍（固形腫瘍）である。PHTX-24Cは、活性化変異でない可能性のある、希なA146T変異を有するKRASを内部に持つ。この腫瘍は、MLN2238に不十分に応答する典型的なKRAS変異体腫瘍よりも、野生型KRAS腫瘍のようにMLN2238に応答する。表2において、野生型KRASを有する腫瘍は、FDG SUVaveにおける有意な減少を有した、この関連性は野生型KRAS及び野生型EGFRを有する腫瘍においてより強かった。変異体KRASまたは変異体EGFRを有する腫瘍は、平均すると典型的にFDG-PETアッセイにおいて無変化（-15%～+15%）の約15～20%以内になった。

【0162】

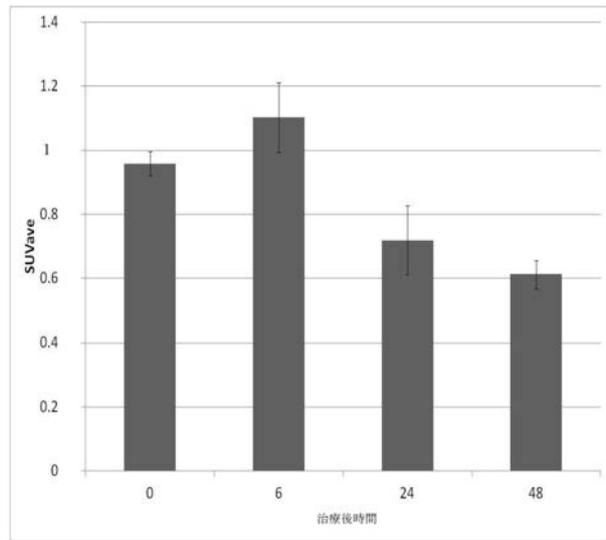
等価物

本発明の実施形態が特定の用語を使用して記載されるが、そのような記載は例示説明の目的のみのためであり、本発明の精神または範囲を逸脱することなく、変更及び変形がなされ得ることが理解されるべきである。当業者は、通例の実験方法に過ぎないものを使用して、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態の多くの等価物を認識する、または確認することができるであろう。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲によって網羅されることが意図される。

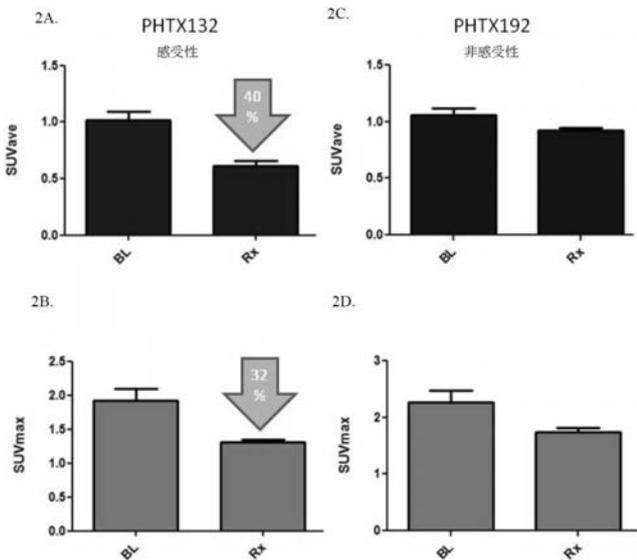
【図1】



【図3】



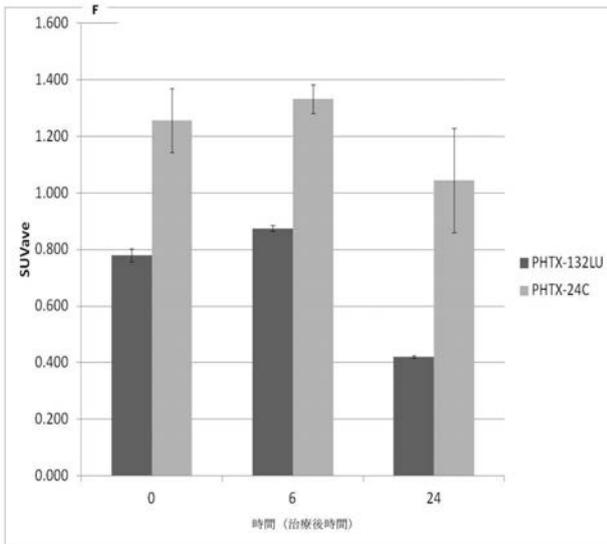
【図2】



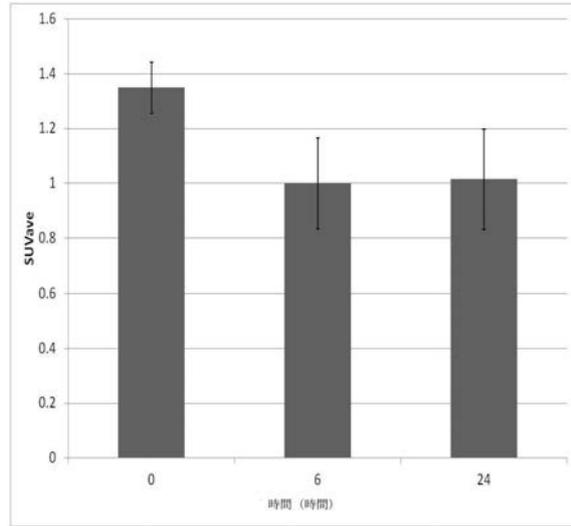
10

20

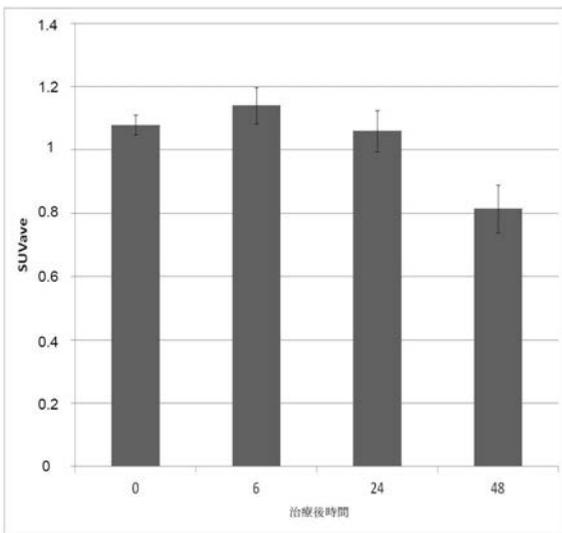
【 図 4 】



【 図 5 】

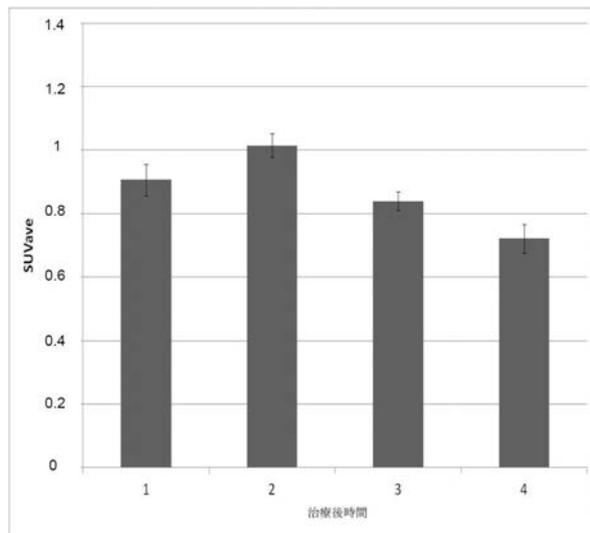


【 図 6 A 】



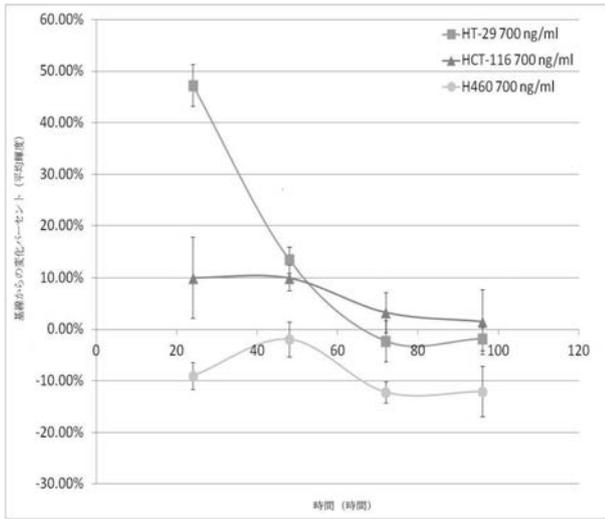
*p 値 = 0.039

【 図 6 B 】

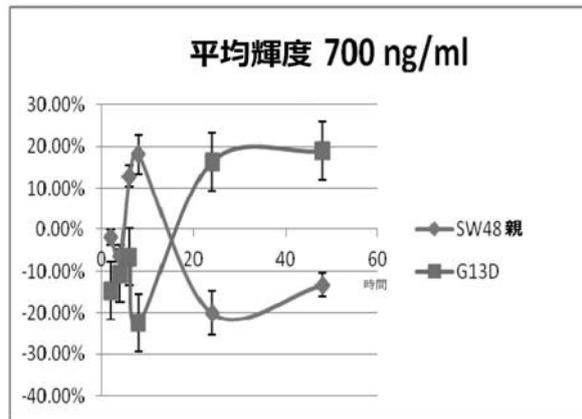


*p 値 = 0.03

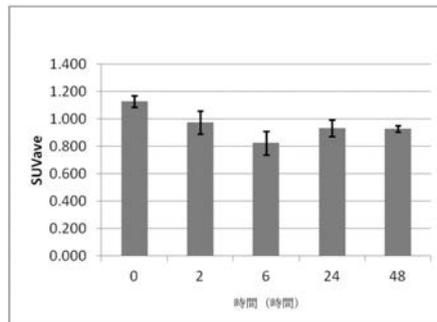
【 図 7 】



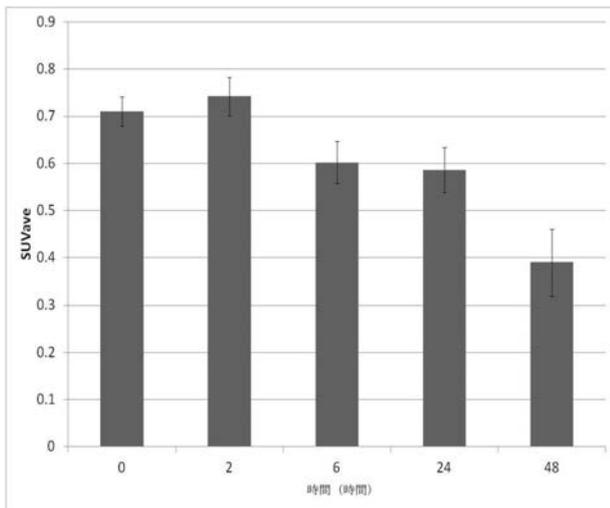
【 図 8 】



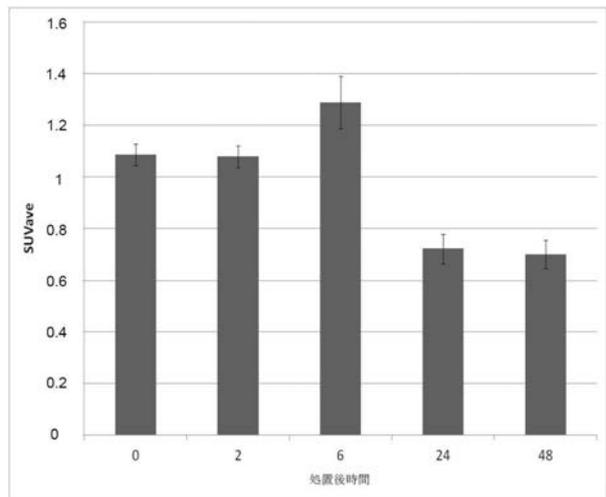
【 図 9 】



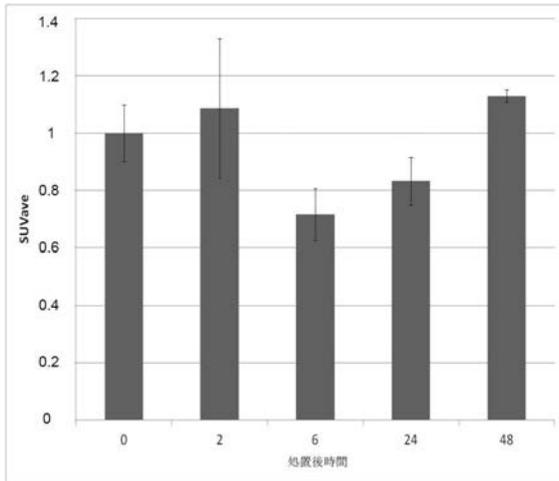
【 図 1 0 】



【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



【 配列表 】

2016527202000001.app

【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成28年2月10日 (2016.2.10)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

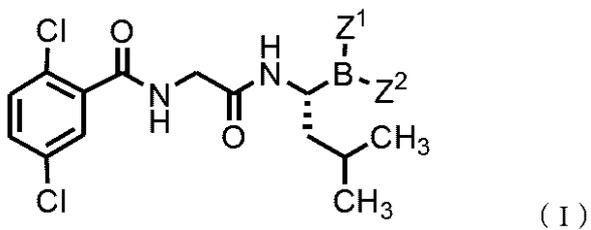
【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

生物医学的撮像技術によって測定された癌の量を、治療有効量の式 (I) :

【 化 1 6 】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を投与された、前記癌を有する患者の治療選択肢の指標とする方法であって、

式中、 Z^1 及び Z^2 がそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、またはアラルコキシであるか、もしくは Z^1 及び Z^2 がともにボロン酸錯化剤に由来する

部分を形成し、

ここで、該治療選択肢は以下の通り示される、前記方法：

i) 前記化合物の投与後の前記量が前記化合物の投与前の前記量よりも少ないことは、同一の用量の前記化合物で前記癌の治療を継続することを示し、

i i) 前記化合物の投与後の前記量が前記化合物の投与前の前記量よりも少なくないことは、より多い用量の前記化合物で前記癌を治療すること、または

同一の用量の前記化合物及び治療有効量の第2の化合物で前記癌の治療を継続することを示す。

【請求項2】

前記生物医学的撮像技術が、断層撮影、磁気共鳴、及び超音波からなる群から選択される、請求項1に記載の前記方法。

【請求項3】

前記断層撮影が、ポジトロン放出断層撮影 (PET) である、請求項2に記載の前記方法。

【請求項4】

前記PETが、標準取り込み値 (SUV) の量を測定する、請求項3に記載の前記方法。

【請求項5】

前記SUVが、 ^{18}F -フルオロデオキシグルコース (FDG)、 ^{18}F -フルオロ-L-チミジン (FLT)、 ^{11}C -酢酸塩、及び ^{11}C -コリンからなる群から選択される撮像剤の量である、請求項4に記載の前記方法。

【請求項6】

前記癌が固形腫瘍を含む、請求項1に記載の前記方法。

【請求項7】

前記癌が、卵巣癌、胃癌、鼻咽頭癌、肺扁平上皮癌、黒色腫、及び結腸直腸癌からなる群から選択される、請求項1に記載の前記方法。

【請求項8】

前記癌が血液腫瘍を含む、請求項1に記載の前記方法。

【請求項9】

前記血液腫瘍がリンパ腫である、請求項8に記載の前記方法。

【請求項10】

前記化合物の前記投与後の前記量が、前記化合物での治療の1~6の周期の間に測定される、請求項1に記載の前記方法。

【請求項11】

前記化合物の前記投与後の前記量が、前記化合物での治療の第1の周期中に測定される、請求項1に記載の前記方法。

【請求項12】

前記化合物の前記投与後の前記量が、前記化合物の初回投与の2~10日後に測定される、請求項11に記載の前記方法。

【請求項13】

前記化合物の前記投与後の前記量が、前記化合物の2回の投与の後に測定される、請求項11に記載の前記方法。

【請求項14】

前記化合物の前記投与後の前記量が、前記化合物の初回投与の後、2日未満に測定される、請求項11に記載の前記方法。

【請求項15】

前記磁気共鳴が磁気共鳴分光法 (MRS) である、請求項2に記載の前記方法。

【請求項16】

前記MRSが、グルコース、乳酸塩、酢酸塩、及びコリンからなる群から選択される分子の量を測定する、請求項15に記載の前記方法。

【請求項 17】

前記 MRS がコリンの量を測定する、請求項 16 に記載の前記方法。

【請求項 18】

前記固形腫瘍が野生型 KRAS を有する、請求項 6 に記載の前記方法。

【請求項 19】

前記固形腫瘍が野生型 EGFR を有する、請求項 6 に記載の前記方法。

【請求項 20】

前記固形腫瘍が野生型 KRAS 及び野生型 EGFR を有する、請求項 6 に記載の前記方法。

【請求項 21】

前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、請求項 6 に記載の前記方法。

【請求項 22】

前記量が、グルコース輸送体 4 (GLUT4) の発現の量である、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 23】

GLUT4 の前記発現が、GLUT4 に結合する抗体を使用して測定される、請求項 21 に記載の前記方法。

【請求項 24】

前記式 (I) の化合物が経口投与されるものであることを特徴とする、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の前記方法。

【請求項 25】

前記式 (I) の化合物が静脈内投与されるものであることを特徴とする、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の前記方法。

【請求項 26】

前記式 (I) の化合物が、28 日周期の 1 日目、8 日目、及び 15 日目に投与されるものであることを特徴とする、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の前記方法。

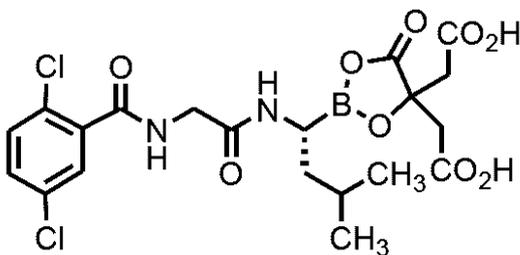
【請求項 27】

前記式 (I) の化合物が、21 日周期の 1 日目、4 日目、8 日目、及び 11 日目に投与されるものであることを特徴とする、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の前記方法。

【請求項 28】

前記式 (I) の化合物が、式 (III-A) :

【化 17】



(III-A)

を特徴とするか、またはその薬学的組成物である、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 29】

前記生物医学的撮像技術が、断層撮影、磁気共鳴、及び超音波からなる群から選択される、請求項 28 に記載の前記方法。

【請求項 30】

前記癌が固形腫瘍を含み、前記固形腫瘍が野生型 KRAS を有する、請求項 28 に記載の前記方法。

【請求項 31】

前記癌が固形腫瘍を含み、前記固形腫瘍が野生型 EGFR を有する、請求項 28 に記載

の前記方法。

【請求項 3 2】

前記癌が固形腫瘍を含み、前記固形腫瘍が野生型 K R A S 及び野生型 E G F R を有する、請求項 2 8 に記載の前記方法。

【請求項 3 3】

前記癌が固形腫瘍を含み、前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、請求項 2 8 に記載の前記方法。

【請求項 3 4】

前記量が、所定の癌標準、隣接する非癌組織、及び所定の技術標準からなる群から選択される量と比較して少ない、請求項 2 8 に記載の前記方法。

【請求項 3 5】

前記量が、グルコース輸送体 4 (G L U T 4) の発現の量である、請求項 2 8 に記載の前記方法。

【請求項 3 6】

前記 G L U T 4 が、G L U T 4 に結合する抗体を使用して測定される、請求項 3 5 に記載の前記方法。

【請求項 3 7】

前記抗体が ^{89}Zr 標識に結合し、前記生物医学的撮像技術がポジトロン放出断層撮影 (P E T) である、請求項 3 6 に記載の前記方法。

【請求項 3 8】

前記生物医学的撮像技術が、前記癌の前記代謝活性を測定する、請求項 2 8 に記載の前記方法。

【請求項 3 9】

前記生物医学的撮像技術が P E T である、請求項 3 8 に記載の前記方法。

【請求項 4 0】

前記 P E T 量が、3 未満の標準取り込み値 (S U V) である、請求項 3 9 に記載の前記方法。

【請求項 4 1】

前記生物医学的撮像技術が磁気共鳴分光法 (M R S) である、請求項 3 8 に記載の前記方法。

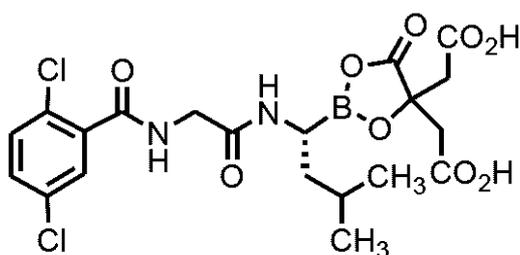
【請求項 4 2】

前記 M R S が、前記癌における、グルコース及び乳酸塩からなる群から選択される分子の前記量を測定する、請求項 4 1 に記載の前記方法。

【請求項 4 3】

前記式 (I) の化合物が、式 (I I I - A) :

【化 1 8】



(I I I - A)

を特徴とするか、またはその薬学的組成物である、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 4 4】

前記生物医学的撮像技術が、断層撮影、磁気共鳴、及び超音波からなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の前記方法。

【請求項 4 5】

前記断層撮影が、ポジトロン放出断層撮影 (P E T) である、請求項 4 4 に記載の前記

方法。

【請求項 4 6】

前記 P E T が、標準取り込み値 (S U V) の量を測定する、請求項 4 5 に記載の前記方法。

【請求項 4 7】

前記 S U V が、 ^{18}F -フルオロデオキシグルコース (F D G)、 ^{18}F -フルオロ-L-チミジン (F L T)、 ^{11}C -酢酸塩、及び ^{11}C -コリンからなる群から選択される撮像剤の量である、請求項 4 6 に記載の前記方法。

【請求項 4 8】

前記癌が固形腫瘍を含む、請求項 4 3 に記載の前記方法。

【請求項 4 9】

前記癌が、卵巣癌、胃癌、鼻咽頭癌、肺扁平上皮癌、黒色腫、及び結腸直腸癌からなる群から選択される、請求項 4 3 に記載の前記方法。

【請求項 5 0】

前記癌が血液腫瘍を含む、請求項 4 3 に記載の前記方法。

【請求項 5 1】

前記血液腫瘍がリンパ腫である、請求項 5 0 に記載の前記方法。

【請求項 5 2】

前記化合物の前記投与後の前記量が、前記化合物での治療の 1 ~ 6 の周期の間に測定される、請求項 4 3 に記載の前記方法。

【請求項 5 3】

前記化合物の前記投与後の前記量が、前記化合物での治療の第 1 の周期中に測定される、請求項 4 3 に記載の前記方法。

【請求項 5 4】

前記化合物の前記投与後の前記量が、前記化合物の初回投与の 2 ~ 1 0 日後に測定される、請求項 5 3 に記載の前記方法。

【請求項 5 5】

前記化合物の前記投与後の前記量が、前記化合物の 2 回の投与の後に測定される、請求項 5 3 に記載の前記方法。

【請求項 5 6】

前記化合物の前記投与後の前記量が、前記化合物の初回投与の後、2 日未満に測定される、請求項 5 3 に記載の前記方法。

【請求項 5 7】

前記磁気共鳴が磁気共鳴撮像 (M R I) である、請求項 4 4 に記載の前記方法。

【請求項 5 8】

前記磁気共鳴が磁気共鳴分光法 (M R S) である、請求項 4 4 に記載の前記方法。

【請求項 5 9】

前記 M R S が、グルコース、乳酸塩、酢酸塩、及びコリンからなる群から選択される分子の量を測定する、請求項 5 8 に記載の前記方法。

【請求項 6 0】

前記固形腫瘍が野生型 K R A S を有する、請求項 4 8 に記載の前記方法。

【請求項 6 1】

前記固形腫瘍が野生型 E G F R を有する、請求項 4 8 に記載の前記方法。

【請求項 6 2】

前記固形腫瘍が野生型 K R A S 及び野生型 E G F R を有する、請求項 4 8 に記載の前記方法。

【請求項 6 3】

前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、請求項 4 8 に記載の前記方法。

【請求項 6 4】

前記量が、グルコース輸送体 4 (GLUT 4) の発現の量である、請求項 4 3 に記載の前記方法。

【請求項 6 5】

GLUT 4 の前記量が、GLUT 4 に結合する抗体を使用して測定される、請求項 6 4 に記載の前記方法。

【請求項 6 6】

式 (I I I - A) の前記化合物が経口投与されるものであることを特徴とする、請求項 4 3 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の前記方法。

【請求項 6 7】

式 (I I I - A) の前記化合物が 1 つ以上のカプセルで投与されるものであることを特徴とする、請求項 6 6 に記載の前記方法。

【請求項 6 8】

式 (I I I - A) の前記化合物が静脈内投与されるものであることを特徴とする、請求項 4 3 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の前記方法。

【請求項 6 9】

式 (I I I - A) の前記化合物が、28日周期の1日目、8日目、及び15日目に投与されるものであることを特徴とする、請求項 4 3 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の前記方法。

【請求項 7 0】

式 (I I I - A) の前記化合物が、21日周期の1日目、4日目、8日目、及び11日目に投与されるものであることを特徴とする、請求項 4 3 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の前記方法。

【請求項 7 1】

式 (I I I - A) の前記化合物の前記量が、式 I I の前記化合物の前記量に基づいて約 2 . 3 m g ~ 約 5 . 5 m g である、請求項 4 3 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の前記方法。

【請求項 7 2】

生物医学的撮像技術によって監視された、野生型 K R A S 状態を含む固形腫瘍の活性を、治療有効量のプロテアソーム阻害剤またはその薬学的組成物が投与された、前記腫瘍を有する患者についてプロテアソーム阻害剤での治療を継続するか否かの指標とする方法であって、ここで、前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択され、

ここで、プロテアソーム阻害剤の前記投与後の前記活性の減少は、前記プロテアソーム阻害剤での治療を継続することを示す、前記方法。

【請求項 7 3】

前記プロテアソーム阻害剤を投与する前に、前記生物医学的撮像技術がさらに実行される、請求項 7 2 に記載の前記方法。

【請求項 7 4】

前記生物医学的撮像技術が、ポジトロン放出断層撮影、磁気共鳴撮像、及び磁気共鳴分光法からなる群から選択される、請求項 7 2 に記載の前記方法。

【請求項 7 5】

前記生物医学的撮像技術がポジトロン放出断層撮影である、請求項 7 4 に記載の前記方法。

【請求項 7 6】

前記活性が、前記プロテアソーム阻害剤での治療の周期における初回投与の後、10日以内に測定される、請求項 7 2 に記載の前記方法。

【請求項 7 7】

前記プロテアソーム阻害剤が、ペプチジルボロン酸及びペプチジルエポキシケトンからなる群から選択される、請求項 7 2 に記載の前記方法。

【請求項 7 8】

前記プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブ、カルフィリゾミブ、ONX - 0 9 1 2、及び CEP - 1 8 8 7 0、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的組成物からな

る群から選択される、請求項 7 2 に記載の前記方法。

【請求項 7 9】

前記ペプチジルボロン酸が、ボルテゾミブ、クエン酸イキサゾミブ、及び [(1 R) - 1 - [[(2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [(6 - フェニル - ピリジン - 2 - カルボニル) アミノ] - 1 - オキソ - ブチル] アミノ] - 3 - メチルブチル] ボロン酸からなる群から選択される、請求項 7 7 に記載の前記方法。

【請求項 8 0】

前記固形腫瘍が野生型 E G F R 状態を更に含む、請求項 7 2 に記載の前記方法。

【請求項 8 1】

生物医学的撮像技術によって監視された、野生型 E G F R 状態を含む固形腫瘍の活性を、治療有効量のプロテアソーム阻害剤またはその薬学的組成物が投与された、前記腫瘍を有する患者についてプロテアソーム阻害剤での治療を継続するか否かの指標とする方法であって、ここで、前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択され、

ここで、プロテアソーム阻害剤の前記投与後の前記活性の減少は、前記プロテアソーム阻害剤での治療を継続することを示す、前記方法。

【請求項 8 2】

前記プロテアソーム阻害剤を投与する前に、前記生物医学的撮像技術がさらに実行される、請求項 8 1 に記載の前記方法。

【請求項 8 3】

前記生物医学的撮像技術が、ポジトロン放出断層撮影、磁気共鳴撮像、及び磁気共鳴分光法からなる群から選択される、請求項 8 1 に記載の前記方法。

【請求項 8 4】

前記生物医学的撮像技術がポジトロン放出断層撮影である、請求項 8 3 に記載の前記方法。

【請求項 8 5】

前記活性が、前記プロテアソーム阻害剤での治療の周期における初回投与の後、10日以内に測定される、請求項 8 1 に記載の前記方法。

【請求項 8 6】

前記プロテアソーム阻害剤が、ペプチジルボロン酸及びペプチジリエポキシケトンからなる群から選択される、請求項 8 1 に記載の前記方法。

【請求項 8 7】

前記プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブ、カルフィリゾミブ、ONX - 0912、及び CEP - 18870、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的組成物からなる群から選択される、請求項 8 1 に記載の前記方法。

【請求項 8 8】

前記ペプチジルボロン酸が、ボルテゾミブ、クエン酸イキサゾミブ、及び [(1 R) - 1 - [[(2 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 2 - [(6 - フェニル - ピリジン - 2 - カルボニル) アミノ] - 1 - オキソ - ブチル] アミノ] - 3 - メチルブチル] ボロン酸からなる群から選択される、請求項 8 6 に記載の前記方法。

【請求項 8 9】

非血液癌の活性を、ある用量のプロテアソーム阻害剤が投与された前記癌を有する患者の、プロテアソーム阻害剤での治療に対する応答性の指標とする方法であって、ここで、前記癌の活性は、プロテアソーム阻害剤の前記投与前および少なくとも24時間後に生物医学的撮像技術によって測定されるものであり、少なくとも24時間後の前記癌の活性が変化していないかまたは基線から約 + 20 % ~ 約 - 20 % 以内でのみ変化することは、前記治療に対する前記患者の非応答性を示す、前記方法。

【請求項 9 0】

前記患者が、肺癌及び結腸癌からなる群から選択される非血液癌を有する、請求項 8 9 に記載の前記方法。

【請求項 9 1】

前記活性の第2の測定が、前記プロテアソーム阻害剤の前記投与後10日間以内にある、請求項89に記載の前記方法。

【請求項92】

前記生物医学的撮像技術が、ポジトロン放出断層撮影、磁気共鳴撮像、及び磁気共鳴分光法からなる群から選択される、請求項89に記載の前記方法。

【請求項93】

前記癌の活性が、代謝活性、増殖量、及び拡散率からなる群から選択される、請求項89に記載の前記方法。

【請求項94】

前記非応答性患者が、前記患者からの腫瘍細胞を含む試料中に少なくとも1つのKRAS変異を有する、請求項89に記載の前記方法。

【請求項95】

前記少なくとも1つのKRAS変異が活性化変異である、請求項94に記載の前記方法。

【請求項96】

少なくとも1つのKRAS変異の前記存在または不在が、前記変異を含むことが疑われる前記腫瘍の一部を配列決定することによって決定される、請求項94に記載の前記方法。

【請求項97】

前記部分が、コドン12、コドン13、またはコドン61を含む、配列番号2またはその一部を含む、請求項96に記載の前記方法。

【請求項98】

前記プロテアソーム阻害剤が、ペプチジルボロン酸及びペプチジルエポキシケトンからなる群から選択される、請求項89～97のいずれか一項に記載の前記方法。

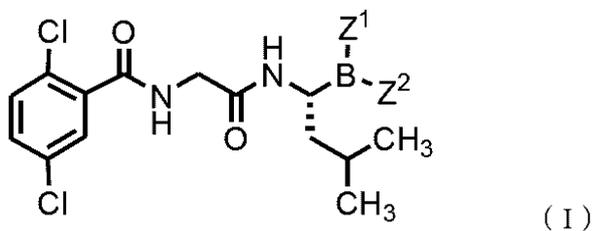
【請求項99】

前記ペプチジルボロン酸が、ボルテゾミブ、クエン酸イキサゾミブ、及び[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-[(6-フェニル-ピリジン-2-カルボニル)アミノ]-1-オキソ-ブチル]アミノ]-3-メチルブチル]ボロン酸からなる群から選択される、請求項98に記載の前記方法。

【請求項100】

生物医学的撮像技術によって測定された癌の量を、
治療有効量の式(I)：

【化19】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸が投与された、前記癌を有する患者についての治療選択肢の指標とする方法であって、

式中、Z¹及びZ²がそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、またはアラルコキシであるか、もしくはZ¹及びZ²がともにボロン酸錯化剤に由来する部分を形成し、

ここで、前記癌が固形腫瘍を含み、

ここで、前記治療選択肢は、以下の通りに示される、前記方法：

i) 前記化合物の投与後の前記量が前記化合物の投与前の前記量よりも多いことは、同一の用量の前記化合物で前記癌の治療を継続することを示し、

i i) 前記化合物の投与後の前記量が前記化合物の投与前の前記量よりも多くないことは、より多い用量の前記化合物で前記癌を治療すること、または、同一の用量の前記化合物及び治療有効量の第2の化合物で前記癌の治療を継続することを示す。

【請求項101】

前記生物医学的撮像技術が磁気共鳴撮像(MRI)である、請求項100に記載の前記方法。

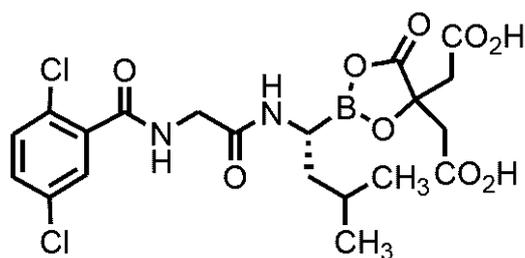
【請求項102】

前記MRIが、前記癌の拡散率の量を測定する、請求項101に記載の前記方法。

【請求項103】

前記式(I)の化合物が、式(III-A)：

【化20】



(III-A)

を特徴とするか、またはその薬学的組成物である、請求項100に記載の前記方法。

【請求項104】

前記化合物の前記投与後の前記量が、前記化合物の前記投与の後、10日以内に測定される、請求項100に記載の前記方法。

【請求項105】

非血液癌の活性を、ある用量のプロテアソーム阻害剤が投与された、前記癌を有する患者の、前記プロテアソーム阻害剤での治療に対する応答性の指標とする方法であって、ここで、前記癌の活性は、プロテアソーム阻害剤の前記投与前および少なくとも24時間後に生物医学的撮像技術によって測定されるものであり、ここで、少なくとも24時間後の前記癌の活性が減少することは、前記患者の前記治療に対する応答性を示す、前記方法。

【請求項106】

前記活性が、応答性患者における基線から約20%を超えて減少する、請求項105に記載の前記方法。

【請求項107】

前記患者が、肺癌及び結腸癌からなる群から選択される非血液癌を有する、請求項105に記載の前記方法。

【請求項108】

前記活性の第2の測定が、前記プロテアソーム阻害剤の前記投与後10日間以内にある、請求項105に記載の前記方法。

【請求項109】

前記生物医学的撮像技術が、ポジトロン放出断層撮影、磁気共鳴撮像、及び磁気共鳴分光法からなる群から選択される、請求項105に記載の前記方法。

【請求項110】

前記癌の活性が、代謝活性、増殖量、及び拡散率からなる群から選択される、請求項105に記載の前記方法。

【請求項111】

前記患者が野生型KRASを有する、請求項105に記載の前記方法。

【請求項112】

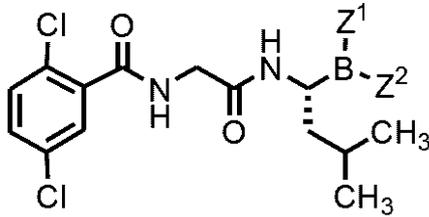
前記患者が野生型EGFRを有する、請求項105に記載の前記方法。

【請求項113】

生物医学的撮像技術によって測定された癌の特徴の量を、前記癌を有する患者を式 (I) の化合物で治療するかどうかの指標とする方法であって、ここで、前記癌が固形腫瘍を含み、前記特徴が腫瘍表面の外見、代謝活性、及び代謝能力からなる群から選択され、ここで、前記特徴の前記量が少ないことは、前記患者に対して、治療有効量の式 (I)

:

【化 2 1】



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を投与することを示し、

式中、Z¹ 及び Z² がそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、またはアラルコキシであるか、もしくは Z¹ 及び Z² がともにボロン酸錯化剤に由来する部分を形成する、前記方法。

【請求項 1 1 4】

前記生物医学的撮像技術が、断層撮影、磁気共鳴、及び超音波からなる群から選択される、請求項 1 1 3 に記載の前記方法。

【請求項 1 1 5】

前記固形腫瘍が野生型 K R A S を有する、請求項 1 1 3 に記載の前記方法。

【請求項 1 1 6】

前記固形腫瘍が野生型 E G F R を有する、請求項 1 1 3 に記載の前記方法。

【請求項 1 1 7】

前記固形腫瘍が野生型 K R A S 及び野生型 E G F R を有する、請求項 1 1 3 に記載の前記方法。

【請求項 1 1 8】

前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、請求項 1 1 3 に記載の前記方法。

【請求項 1 1 9】

前記特徴が代謝活性または代謝能力である、請求項 1 1 3 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 0】

前記量が、所定の癌標準、隣接する非癌組織、及び所定の技術標準からなる群から選択される量と比較して少ない、請求項 1 1 3 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 1】

前記特徴が代謝能力であり、前記量がグルコース輸送体 4 (G L U T 4) 発現である、請求項 1 2 0 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 2】

前記 G L U T 4 発現が、G L U T 4 に結合する抗体を使用して測定される、請求項 1 2 1 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 3】

前記生物医学的撮像技術がポジトロン放出断層撮影 (P E T) である、請求項 1 2 2 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 4】

前記 P E T が、抗 G L U T 4 抗体に直接的または間接的に結合する ^{8 9} Z r 標識を測定する、請求項 1 2 3 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 5】

前記特徴が前記癌の代謝活性である、請求項 1 1 9 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 6】

前記生物医学的撮像技術がPETである、請求項 1 2 5 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 7】

前記量がグルコースの取り込みである、請求項 1 2 6 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 8】

前記グルコースの取り込みが、3未満の標準取り込み値(SUV)を有する、請求項 1 2 7 に記載の前記方法。

【請求項 1 2 9】

前記生物医学的撮像技術が磁気共鳴分光法(MRS)である、請求項 1 2 2 に記載の前記方法。

【請求項 1 3 0】

前記量が、グルコース及び乳酸塩からなる群から選択される分子の量である、請求項 1 2 9 に記載の前記方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の発明を実施するための形態及び図面から、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

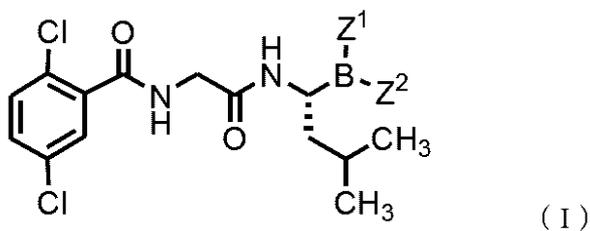
(項目 1)

癌を有する患者を治療する方法であって、

a) 生物医学的撮像技術によって前記癌の量を測定するステップと、

b) 治療有効量の量の式 (I)：

【化 1 6】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を投与するステップであって、

式中、Z¹及びZ²がそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、またはアラルコキシであるか、もしくはZ¹及びZ²がともにボロン酸錯化剤に由来する部分を形成する、ステップと、

前記患者に対して、

c) 前記量の前記生物医学的撮像測定を反復するステップと、

d)

i) c)における前記量がa)における前記量よりも少ない場合、同一の用量の前記化合物で前記癌の治療を継続することと、

ii) c)における前記量がa)における前記量よりも少なくない場合、より多い用量の前記化合物で前記癌を治療することと、

iii) c)における前記量がa)における前記量よりも少なくない場合、同一の用量の前記化合物及び治療有効量の第2の化合物で前記癌の治療を継続することと、からなる群から選択される治療選択肢を進めるステップと、を含む、前記方法。

(項目 2)

前記生物医学的撮像技術が、断層撮影、磁気共鳴、及び超音波からなる群から選択される、項目 1 に記載の前記方法。

(項目 3)

前記断層撮影が、ポジトロン放出断層撮影 (PET) である、項目 2 に記載の前記方法。

(項目 4)

前記 PET が、標準取り込み値 (SUV) の量を測定する、項目 3 に記載の前記方法。

(項目 5)

前記 SUV が、 ^{18}F -フルオロデオキシグルコース (FDG)、 ^{18}F -フルオロ-L-チミジン (FLT)、 ^{11}C -酢酸塩、及び ^{11}C -コリンからなる群から選択される撮像剤の量である、項目 4 に記載の前記方法。

(項目 6)

前記癌が固形腫瘍を含む、項目 1 に記載の前記方法。

(項目 7)

前記癌が、卵巣癌、胃癌、鼻咽頭癌、肺扁平上皮癌、黒色腫、及び結腸直腸癌からなる群から選択される、項目 1 に記載の前記方法。

(項目 8)

前記癌が血液腫瘍を含む、項目 1 に記載の前記方法。

(項目 9)

前記血液腫瘍がリンパ腫である、項目 8 に記載の前記方法。

(項目 10)

前記反復測定が、前記化合物での治療の 1 ~ 6 の周期の間にある、項目 1 に記載の前記方法。

(項目 11)

前記反復測定が、前記化合物での治療の第 1 の周期中にある、項目 1 に記載の前記方法。

(項目 12)

前記反復測定が、前記化合物の初回投与の 2 ~ 10 日後にある、項目 11 に記載の前記方法。

(項目 13)

前記反復測定が、前記化合物の 2 回の投与の後にある、項目 11 に記載の前記方法。

(項目 14)

前記反復測定が、前記化合物の初回投与の後、2 日未満にある、項目 11 に記載の前記方法。

(項目 15)

前記磁気共鳴が磁気共鳴分光法 (MRS) である、項目 2 に記載の前記方法。

(項目 16)

前記 MRS が、グルコース、乳酸塩、酢酸塩、及びコリンからなる群から選択される分子の量を測定する、項目 15 に記載の前記方法。

(項目 17)

前記 MRS がコリンの量を測定する、項目 16 に記載の前記方法。

(項目 18)

前記固形腫瘍が野生型 KRAS を有する、項目 6 に記載の前記方法。

(項目 19)

前記固形腫瘍が野生型 EGFR を有する、項目 6 に記載の前記方法。

(項目 20)

前記固形腫瘍が野生型 KRAS 及び野生型 EGFR を有する、項目 6 に記載の前記方法。

(項目 21)

前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、項目 6 に記載の前記方

法。

(項目 2 2)

前記量が、グルコース輸送体 4 (GLUT 4) の発現の量である、項目 1 に記載の前記方法。

(項目 2 3)

GLUT 4 の前記発現が、GLUT 4 に結合する抗体を使用して測定される、項目 2 1 に記載の前記方法。

(項目 2 4)

前記式 (I) の化合物が経口投与される、項目 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の前記方法。

(項目 2 5)

前記式 (I) の化合物が静脈内投与される、項目 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の前記方法。

(項目 2 6)

前記式 (I) の化合物が、28 日周期の 1 日目、8 日目、及び 15 日目に投与される、項目 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の前記方法。

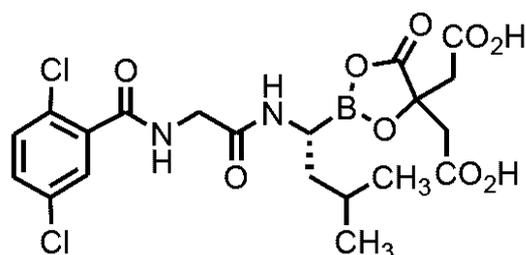
(項目 2 7)

前記式 (I) の化合物が、21 日周期の 1 日目、4 日目、8 日目、及び 11 日目に投与される、項目 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の前記方法。

(項目 2 8)

前記式 (I) の化合物が、式 (III - A) :

【化 1 7】



(III - A)

を特徴とするか、またはその薬学的組成物である、項目 1 に記載の前記方法。

(項目 2 9)

前記生物医学的撮像技術が、断層撮影、磁気共鳴、及び超音波からなる群から選択される、項目 2 8 に記載の前記方法。

(項目 3 0)

前記固形腫瘍が野生型 KRAS を有する、項目 2 8 に記載の前記方法。

(項目 3 1)

前記固形腫瘍が野生型 EGFR を有する、項目 2 8 に記載の前記方法。

(項目 3 2)

前記固形腫瘍が野生型 KRAS 及び野生型 EGFR を有する、項目 2 8 に記載の前記方法。

(項目 3 3)

前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、項目 2 8 に記載の前記方法。

(項目 3 4)

前記量が、所定の癌標準、隣接する非癌組織、及び所定の技術標準からなる群から選択される量と比較して少ない、項目 2 8 に記載の前記方法。

(項目 3 5)

前記量が、グルコース輸送体 4 (GLUT 4) の発現の量である、項目 2 8 に記載の前記方法。

(項目 36)

前記 GLUT 4 が、GLUT 4 に結合する抗体を使用して測定される、項目 35 に記載の前記方法。

(項目 37)

前記抗体が ^{89}Zr 標識に結合し、前記生物医学的撮像技術がポジトロン放出断層撮影 (PET) である、項目 36 に記載の前記方法。

(項目 38)

前記生物医学的撮像技術が、前記癌の前記代謝活性を測定する、項目 28 に記載の前記方法。

(項目 39)

前記生物医学的撮像技術が PET である、項目 38 に記載の前記方法。

(項目 40)

前記 PET 量が、3 未満の標準取り込み値 (SUV) である、項目 39 に記載の前記方法。

(項目 41)

前記生物医学的撮像技術が磁気共鳴分光法 (MRS) である、項目 38 に記載の前記方法。

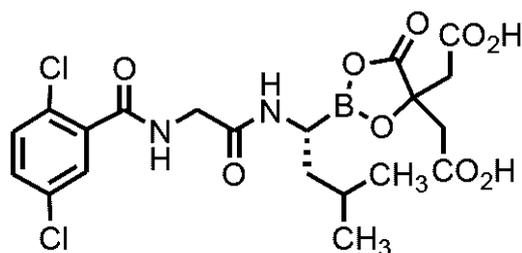
(項目 42)

前記 MRS が、前記癌における、グルコース及び乳酸塩からなる群から選択される分子の前記量を測定する、項目 41 に記載の前記方法。

(項目 43)

前記式 (I) の化合物が、式 (III-A) :

【化 18】



(III-A)

を特徴とするか、またはその薬学的組成物である、項目 1 に記載の前記方法。

(項目 44)

前記生物医学的撮像技術が、断層撮影、磁気共鳴、及び超音波からなる群から選択される、項目 43 に記載の前記方法。

(項目 45)

前記断層撮影が、ポジトロン放出断層撮影 (PET) である、項目 44 に記載の前記方法。

(項目 46)

前記 PET が、標準取り込み値 (SUV) の量を測定する、項目 45 に記載の前記方法。

(項目 47)

前記 SUV が、 ^{18}F -フルオロデオキシグルコース (FDG)、 ^{18}F -フルオロ-L-チミジン (FLT)、 ^{11}C -酢酸塩、及び ^{11}C -コリンからなる群から選択される撮像剤の量である、項目 46 に記載の前記方法。

(項目 48)

前記癌が固形腫瘍を含む、項目 43 に記載の前記方法。

(項目 49)

前記前記癌が、卵巣癌、胃癌、鼻咽頭癌、肺扁平上皮癌、黒色腫、及び結腸直腸癌からなる群から選択される、項目 43 に記載の前記方法。

(項目50)

前記癌が血液腫瘍を含む、項目43に記載の前記方法。

(項目51)

前記血液腫瘍がリンパ腫である、項目50に記載の前記方法。

(項目52)

前記反復測定が、前記化合物での治療の1~6の周期の間にある、項目43に記載の前記方法。

(項目53)

前記反復測定が、前記化合物での治療の第1の周期中にある、項目43に記載の前記方法。

(項目54)

前記反復測定が、前記化合物の初回投与の2~10日後にある、項目53に記載の前記方法。

(項目55)

前記反復測定が、前記化合物の2回の投与の後にある、項目53に記載の前記方法。

(項目56)

前記反復測定が、前記化合物の初回投与の後、2日未満にある、項目53に記載の前記方法。

(項目57)

前記磁気共鳴が磁気共鳴撮像(MRI)である、項目44に記載の前記方法。

(項目58)

前記磁気共鳴が磁気共鳴分光法(MRS)である、項目44に記載の前記方法。

(項目59)

前記MRSが、グルコース、乳酸塩、酢酸塩、及びコリンからなる群から選択される分子の量を測定する、項目58に記載の前記方法。

(項目60)

前記固形腫瘍が野生型KRASを有する、項目48に記載の前記方法。

(項目61)

前記固形腫瘍が野生型EGFRを有する、項目48に記載の前記方法。

(項目62)

前記固形腫瘍が野生型KRAS及び野生型EGFRを有する、項目48に記載の前記方法。

(項目63)

前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、項目48に記載の前記方法。

(項目64)

前記量が、グルコース輸送体4(GLUT4)の発現の量である、項目43に記載の前記方法。

(項目65)

GLUT4の前記量が、GLUT4に結合する抗体を使用して測定される、項目64に記載の前記方法。

(項目66)

式(III-A)の前記化合物が経口投与される、項目43~65のいずれか一項に記載の前記方法。

(項目67)

式(III-A)の前記化合物が1つ以上のカプセルで投与される、項目66に記載の前記方法。

(項目68)

式(III-A)の前記化合物が静脈内投与される、項目43~65のいずれか一項に記載の前記方法。

(項目69)

式(III-A)の前記化合物が、28日周期の1日目、8日目、及び15日目に投与される、項目43~65のいずれか一項に記載の前記方法。

(項目70)

式(III-A)の前記化合物が、21日周期の1日目、4日目、8日目、及び11日目に投与される、項目43~65のいずれか一項に記載の前記方法。

(項目71)

式(III-A)の前記化合物の前記量が、式IIの前記化合物の前記量に基づいて約2.3mg~約5.5mgである、項目43~65のいずれか一項に記載の前記方法。

(項目72)

野生型KRAS状態を含む固形腫瘍を有する患者を治療するための方法であって、

a)前記患者に治療有効量の治療有効量のプロテアソーム阻害剤またはその薬学的組成物を投与するステップであって、前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、ステップと、

b)生物医学的撮像技術によって前記腫瘍活性を監視するステップと、

c)前記固形腫瘍の前記活性が前記治療中に減少する場合、前記プロテアソーム阻害剤での治療を継続するステップと、を含む、前記方法。

(項目73)

前記プロテアソーム阻害剤を投与する前に、前記生物医学的撮像技術を実行するステップを更に含む、項目72に記載の前記方法。

(項目74)

前記生物医学的撮像技術が、ポジトロン放出断層撮影、磁気共鳴撮像、及び磁気共鳴分光法からなる群から選択される、項目72に記載の前記方法。

(項目75)

前記生物医学的撮像技術がポジトロン放出断層撮影である、項目74に記載の前記方法。

(項目76)

前記活性が、前記プロテアソーム阻害剤での治療の周期における初回投与の後、10日以内に測定される、項目72に記載の前記方法。

(項目77)

前記プロテアソーム阻害剤が、ペプチジルボロン酸及びペプチジルエポキシケトンからなる群から選択される、項目72に記載の前記方法。

(項目78)

前記プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブ、カルフィリゾミブ、ONX-0912、及びCEP-18870、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的組成物からなる群から選択される、項目72に記載の前記方法。

(項目79)

前記ペプチジルボロン酸が、ボルテゾミブ、クエン酸イキサゾミブ、及び[(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-[(6-フェニル-ピリジン-2-カルボニル)アミノ]-1-オキソ-ブチル]アミノ]-3-メチルブチル]ボロン酸からなる群から選択される、項目78に記載の前記方法。

(項目80)

前記固形腫瘍が野生型EGFR状態を更に含む、項目72に記載の前記方法。

(項目81)

野生型EGFR状態を含む固形腫瘍を有する患者を治療するための方法であって、

a)前記患者に治療有効量の治療有効量のプロテアソーム阻害剤またはその薬学的組成物を投与するステップであって、前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、ステップと、

b)生物医学的撮像技術によって前記腫瘍活性を監視するステップと、

c)前記固形腫瘍の前記活性が前記治療中に減少する場合、前記プロテアソーム阻害剤

での治療を継続するステップと、を含む、前記方法。

(項目 8 2)

前記プロテアソーム阻害剤を投与する前に、前記生物医学的撮像技術を実行するステップを更に含む、項目 8 1 に記載の前記方法。

(項目 8 3)

前記生物医学的撮像技術が、ポジトロン放出断層撮影、磁気共鳴撮像、及び磁気共鳴分光法からなる群から選択される、項目 8 1 に記載の前記方法。

(項目 8 4)

前記生物医学的撮像技術がポジトロン放出断層撮影である、項目 8 3 に記載の前記方法。

(項目 8 5)

前記活性が、前記プロテアソーム阻害剤での治療の周期における初回投与の後、10日以内に測定される、項目 8 1 に記載の前記方法。

(項目 8 6)

前記プロテアソーム阻害剤が、ペプチジルボロン酸及びペプチジリエポキシケトンからなる群から選択される、項目 8 1 に記載の前記方法。

(項目 8 7)

前記プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブ、カルフィリゾミブ、ONX-0912、及び CEP-18870、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的組成物からなる群から選択される、項目 8 1 に記載の前記方法。

(項目 8 8)

前記ペプチジルボロン酸が、ボルテゾミブ、クエン酸イキサゾミブ、及び [(1R)-1-[[[(2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-[(6-フェニル-ピリジン-2-カルボニル)アミノ]-1-オキソ-ブチル]アミノ]-3-メチルブチル]ボロン酸からなる群から選択される、項目 8 7 に記載の前記方法。

(項目 8 9)

プロテアソーム阻害剤での治療に対して非応答性である非血液癌患者を特定する方法であって、生物医学的撮像技術によって前記癌の活性を測定することと、前記プロテアソーム阻害剤の投与を提供することと、少なくとも24時間後に前記癌の活性を測定することと、を含み、少なくとも24時間後の前記癌の活性が、変化しないか、または非応答性患者における基線から約+20%~約-20%以内でのみ変化する、前記方法。

(項目 9 0)

前記患者が、肺癌及び結腸癌からなる群から選択される非血液癌を有する、項目 8 9 に記載の前記方法。

(項目 9 1)

前記活性の第2の測定が、前記プロテアソーム阻害剤の前記投与後10日間以内にある、項目 8 9 に記載の前記方法。

(項目 9 2)

前記生物医学的撮像技術が、ポジトロン放出断層撮影、磁気共鳴撮像、及び磁気共鳴分光法からなる群から選択される、項目 8 9 に記載の前記方法。

(項目 9 3)

前記癌の活性が、代謝活性、増殖量、及び拡散率からなる群から選択される、項目 8 9 に記載の前記方法。

(項目 9 4)

前記非応答性患者が、前記患者からの腫瘍細胞を含む試料中に少なくとも1つのKRAS変異を有する、項目 8 9 に記載の前記方法。

(項目 9 5)

前記少なくとも1つのKRAS変異が活性化変異である、項目 9 4 に記載の前記方法。

(項目 9 6)

少なくとも1つのKRAS変異の前記存在または不在が、前記変異を含むことが疑われ

る前記腫瘍の一部分を配列決定することによって決定される、項目 9 4 に記載の前記方法。

(項目 9 7)

前記部分が、コドン 1 2、コドン 1 3、またはコドン 6 1 を含む、配列番号 2 またはその一部分を含む、項目 9 6 に記載の前記方法。

(項目 9 8)

前記プロテアソーム阻害剤が、ペプチジルボロン酸及びペプチジルエポキシケトンからなる群から選択される、項目 8 9 ~ 9 7 のいずれか一項に記載の前記方法。

(項目 9 9)

前記ペプチジルボロン酸が、ボルテゾミブ、クエン酸イキサゾミブ、及び [(1R)-1-[[[(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(6-フェニル-ピリジン-2-カルボニル)アミノ]-1-オキソ-ブチル]アミノ]-3-メチルブチル]ボロン酸からなる群から選択される、項目 9 8 に記載の前記方法。

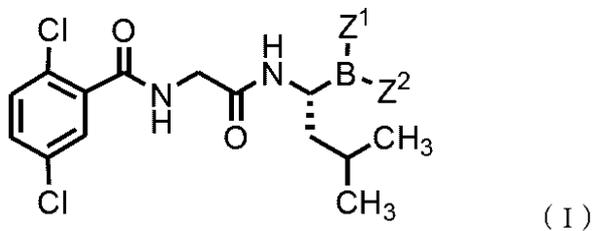
(項目 1 0 0)

癌を有する患者を治療する方法であって、

a) 生物医学的撮像技術によって前記癌の量を測定するステップであって、前記癌が固形腫瘍を含む、ステップと、

b) 治療有効量の式 (I) :

【化 1 9】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を投与するステップであって、

式中、 Z^1 及び Z^2 がそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルコキシ、またはアラルコキシであるか、もしくは Z^1 及び Z^2 がともにボロン酸錯化剤に由来する部分を形成する、ステップと、

前記患者に対して、

c) 前記量の前記生物医学的撮像測定を反復するステップと、

d)

i) c) における前記量が a) における前記量よりも多い場合、同一の用量の前記化合物で前記癌の治療を継続することと、

ii) c) における前記量が a) における前記量よりも多くない場合、より多い用量の前記化合物で前記癌を治療することと、

iii) c) における前記量が a) における前記量よりも多くない場合、同一の用量の前記化合物及び治療有効量の第 2 の化合物で前記癌の治療を継続することと、からなる群から選択される治療選択肢を進めるステップと、を含む、前記方法。

(項目 1 0 1)

前記生物医学的撮像技術が磁気共鳴撮像 (MRI) である、項目 1 0 0 に記載の前記方法。

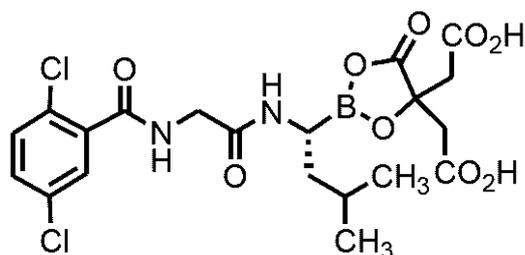
(項目 1 0 2)

前記 MRI が、前記癌の拡散率の量を測定する、項目 1 0 1 に記載の前記方法。

(項目 1 0 3)

前記式 (I) の化合物が、式 (III-A) :

【化 2 0】



(I I I - A)

を特徴とするか、またはその薬学的組成物である、項目 1 0 0 に記載の前記方法。

(項目 1 0 4)

前記反復測定が、前記化合物の前記投与の後、1 0 日以内にある、項目 1 0 0 に記載の前記方法。

(項目 1 0 5)

プロテアソーム阻害剤での治療に対して応答性である非血液癌患者を特定する方法であって、生物医学的撮像技術によって前記癌の活性を測定することと、前記プロテアソーム阻害剤の投与を提供することと、少なくとも 2 4 時間後に前記癌の活性を測定することと、を含み、少なくとも 2 4 時間後の前記癌の活性が減少する、前記方法。

(項目 1 0 6)

前記活性が、応答性患者における基線から約 2 0 % を超えて減少する、項目 1 0 5 に記載の前記方法。

(項目 1 0 7)

前記患者が、肺癌及び結腸癌からなる群から選択される非血液癌を有する、項目 1 0 5 に記載の前記方法。

(項目 1 0 8)

前記活性の第 2 の測定が、前記プロテアソーム阻害剤の前記投与後 1 0 日間以内にある、項目 1 0 5 に記載の前記方法。

(項目 1 0 9)

前記生物医学的撮像技術が、ポジトロン放出断層撮影、磁気共鳴撮像、及び磁気共鳴分光法からなる群から選択される、項目 1 0 5 に記載の前記方法。

(項目 1 1 0)

前記癌の活性が、代謝活性、増殖量、及び拡散率からなる群から選択される、項目 1 0 5 に記載の前記方法。

(項目 1 1 1)

前記患者が野生型 K R A S を有する、項目 1 0 5 に記載の前記方法。

(項目 1 1 2)

前記患者が野生型 E G F R を有する、項目 1 0 5 に記載の前記方法。

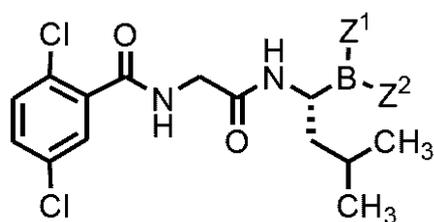
(項目 1 1 3)

癌を有する患者を治療する方法であって、

a) 生物医学的撮像技術によって前記癌の特徴の量を測定するステップであって、前記癌が固形腫瘍を含み、前記特徴が腫瘍表面の外見、代謝活性、及び代謝能力からなる群から選択される、ステップと、

b) 前記量が少ない場合、前記患者に対して、治療有効量の式 (I) :

【化 2 1】



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは薬学的組成物、もしくは無水ボロン酸を投与することであって、

式中、 Z^1 及び Z^2 がそれぞれ独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、またはアラルコキシであるか、もしくは Z^1 及び Z^2 がともにボロン酸錯化剤に由来する部分を形成する、ステップと、

を含む、前記方法。

(項目 1 1 4)

前記生物医学的撮像技術が、断層撮影、磁気共鳴、及び超音波からなる群から選択される、項目 1 1 3 に記載の前記方法。

(項目 1 1 5)

前記固形腫瘍が野生型 K R A S を有する、項目 1 1 3 に記載の前記方法。

(項目 1 1 6)

前記固形腫瘍が野生型 E G F R を有する、項目 1 1 3 に記載の前記方法。

(項目 1 1 7)

前記固形腫瘍が野生型 K R A S 及び野生型 E G F R を有する、項目 1 1 3 に記載の前記方法。

(項目 1 1 8)

前記固形腫瘍が肺腫瘍及び結腸腫瘍からなる群から選択される、項目 1 1 3 に記載の前記方法。

(項目 1 1 9)

前記特徴が代謝活性または代謝能力である、項目 1 1 3 に記載の前記方法。

(項目 1 2 0)

前記量が、所定の癌標準、隣接する非癌組織、及び所定の技術標準からなる群から選択される量と比較して少ない、項目 1 1 3 に記載の前記方法。

(項目 1 2 1)

前記特徴が代謝能力であり、前記量がグルコース輸送体 4 (G L U T 4) 発現である、項目 1 2 0 に記載の前記方法。

(項目 1 2 2)

前記 G L U T 4 発現が、G L U T 4 に結合する抗体を使用して測定される、項目 1 2 1 に記載の前記方法。

(項目 1 2 3)

前記生物医学的撮像技術がポジトロン放出断層撮影 (P E T) である、項目 1 2 2 に記載の前記方法。

(項目 1 2 4)

前記 P E T が、抗 G L U T 4 抗体に直接的または間接的に結合する $^{89} Z r$ 標識を測定する、項目 1 2 3 に記載の前記方法。

(項目 1 2 5)

前記特徴が前記癌の代謝活性である、項目 1 1 9 に記載の前記方法。

(項目 1 2 6)

前記生物医学的撮像技術が P E T である、項目 1 2 5 に記載の前記方法。

(項目 1 2 7)

前記量がグルコースの取り込みである、項目 1 2 6 に記載の前記方法。

(項目 1 2 8)

前記グルコースの取り込みが、3未満の標準取り込み値(SUV)を有する、項目127に記載の前記方法。

(項目 1 2 9)

前記生物医学的撮像技術が磁気共鳴分光法(MRS)である、項目122に記載の前記方法。

(項目 1 3 0)

前記量が、グルコース及び乳酸塩からなる群から選択される分子の量である、項目129に記載の前記方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/41643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C12Q 1/68, A61P 35/00 (2014.01) CPC - C12Q 2600/158, 1/6886, A61K31/69, 38/06 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) IPC(8): C12Q 1/68; A61P 35/00; A61K 38/00, 31/69, 31/535; USPC: 544/229.5, 228.8, 183 CPC: C12Q 2600/158, 2600/106, 1/6886; A61K31/69, 38/06; CO7D 498/18, 498/22, 498/04, 256/06, 265/10, 413/14 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) MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C,B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Google; Google Scholar; PubMed; Dialog ProQuest; treating, cancer, 'proteasome inhibitor,' 'MLN2238,' 'MLN9708,' 'positron emission tomography,' 'PET,' 'magnetic resonance spectroscopy,' 'MRS,' 'standard uptake value,' glucose, choline, lactate							
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X --- Y</td> <td>WO 2013/071142 A1 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS INC) May 16, 2013; abstract; paragraphs [0012], [0013], [0014], [0015], [0016], [0031], [0039], [0043], [0045], [0060], [0091], [0092], [00101], [00102], [00103], [00117], [00120], [00124], [00131], [00142], [00143], [00208]</td> <td>1-3, 6-14, 18, 21-23, 24/1-24/3, 24/6-24/14, 24/18, 24/21-24/23, 25/1-25/3, 25/6-25/14, 25/18, 25/21-25/23, 28-30, 33-36, 38, 39, 43-46, 48-57, 60, 63-65, 66/43-66/45, 66/48-66/57, 66/60, 66/63-66/65, 67/66/43-67/66/45, 67/66/48-67/66/57, 67/66/60, 67/66/63-67/66/65, 68/43-68/45, 68/48-68/57, 68/60, 68/63-68/65, 100, 101, 103, 104, 113-115, 118-123, 125-127 --- 4, 5, 15-17, 19, 20, 24/4-24/5, 24/15-24/17, 24/19, 24/20, 25/4-25/5, 25/15-25/17, 25/19, 25/20, 28/1-26/23, 27/1-27/23, 31, 32, 37, 40-42, 46, 47, 58, Nex Page ...</td> </tr> </tbody> </table>	Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X --- Y	WO 2013/071142 A1 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS INC) May 16, 2013; abstract; paragraphs [0012], [0013], [0014], [0015], [0016], [0031], [0039], [0043], [0045], [0060], [0091], [0092], [00101], [00102], [00103], [00117], [00120], [00124], [00131], [00142], [00143], [00208]	1-3, 6-14, 18, 21-23, 24/1-24/3, 24/6-24/14, 24/18, 24/21-24/23, 25/1-25/3, 25/6-25/14, 25/18, 25/21-25/23, 28-30, 33-36, 38, 39, 43-46, 48-57, 60, 63-65, 66/43-66/45, 66/48-66/57, 66/60, 66/63-66/65, 67/66/43-67/66/45, 67/66/48-67/66/57, 67/66/60, 67/66/63-67/66/65, 68/43-68/45, 68/48-68/57, 68/60, 68/63-68/65, 100, 101, 103, 104, 113-115, 118-123, 125-127 --- 4, 5, 15-17, 19, 20, 24/4-24/5, 24/15-24/17, 24/19, 24/20, 25/4-25/5, 25/15-25/17, 25/19, 25/20, 28/1-26/23, 27/1-27/23, 31, 32, 37, 40-42, 46, 47, 58, Nex Page ...	<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.					
X --- Y	WO 2013/071142 A1 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS INC) May 16, 2013; abstract; paragraphs [0012], [0013], [0014], [0015], [0016], [0031], [0039], [0043], [0045], [0060], [0091], [0092], [00101], [00102], [00103], [00117], [00120], [00124], [00131], [00142], [00143], [00208]	1-3, 6-14, 18, 21-23, 24/1-24/3, 24/6-24/14, 24/18, 24/21-24/23, 25/1-25/3, 25/6-25/14, 25/18, 25/21-25/23, 28-30, 33-36, 38, 39, 43-46, 48-57, 60, 63-65, 66/43-66/45, 66/48-66/57, 66/60, 66/63-66/65, 67/66/43-67/66/45, 67/66/48-67/66/57, 67/66/60, 67/66/63-67/66/65, 68/43-68/45, 68/48-68/57, 68/60, 68/63-68/65, 100, 101, 103, 104, 113-115, 118-123, 125-127 --- 4, 5, 15-17, 19, 20, 24/4-24/5, 24/15-24/17, 24/19, 24/20, 25/4-25/5, 25/15-25/17, 25/19, 25/20, 28/1-26/23, 27/1-27/23, 31, 32, 37, 40-42, 46, 47, 58, Nex Page ...					
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family						
Date of the actual completion of the international search 15 December 2014 (15.12.2014)	Date of mailing of the international search report 12 JAN 2015						
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-872-4300 PCT OSP: 571-272-7774						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/41643

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
		59, 61, 62, 66/46, 66/47, 66/54-66/56, 66/58, 66/59, 66/61, 66/62, 67/66/46, 67/66/47, 67/66/58, 67/66/59, 67/66/61, 67/66/62, 68/46, 68/47, 68/58, 68/59, 68/61, 68/62, 69/43-69/65, 70/43-70/65, 71/43-71/65, 102, 116, 117, 124, 128-130
Y	BARTEL, TB et al. F18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography In The Context Of Other Imaging Techniques And Prognostic Factors In Multiple Myeloma. <i>Blood</i> . 14 May 2009, Vol. 114, No. 10; pages 2068-2076; abstract; page 2071, first column, second paragraph. DOI: 10.1182/blood-2009-03-213280.	4, 5, 24/4, 24/5, 25/4, 25/5, 26/4, 26/5, 27/4, 27/5, 46, 47, 66/46, 66/47, 67/66/46, 67/66/47, 68/46, 68/47, 69/46, 69/47, 70/46, 70/47, 71/46, 71/47
Y	WARD, CS et al. HDAC Inhibition Induces Increased Choline Uptake and Elevated Phosphocholine Levels in MCF7 Breast Cancer Cells. <i>PLoS ONE</i> . 23 April 2013, Vol. 8, No. 4; pages 1-11; abstract. DOI: 10.1371/journal.pone.0062610.	15-17, 24/15-24/17, 25/15-25/17, 26/15-26/17, 27/15-27/17, 58, 59, 66/58, 66/59, 67/66/58, 67/66/59, 68/58, 68/59, 68/58, 69/59, 70/58, 70/59, 71/58, 71/59
Y	WO 2013/028907 A1 (INFINITY PHARMACEUTICALS INC) February 28, 2013; page 23, line 32; page 117, lines 32-33; page 118, lines 14-15	19, 20, 24/19, 24/20, 25/19, 25/20, 26/19, 26/20, 27/19, 27/20, 30, 31, 61, 62, 66/61, 66/62, 67/66/61, 67/66/62, 68/61, 68/62, 69/61, 69/62, 70/61, 70/62, 71/61, 71/62, 116, 117
Y	LI, V et al. MLN9708 Shows Encouraging Results For The Treatment Of Multiple Myeloma (ASCO 2012) [online]. <i>The Myeloma Beacon</i> . 15 June 2012 [retrieved on 2014-12-11]. Retrieved from the Internet: <URL: http://www.myelomabeacon.com/news/2012/06/15/mln9708-ixazomib-shows-encouraging-results-for-the-treatment-of-multiple-myeloma-asco-2012/ >; pages 1-4; page 1, line 23; page 2, line 18.	26/1-26/23, 27/1-27/23, 69/43-69/65, 70/43-70/65
Y	VEREL, I et al. 89Zr Immuno-PET: Comprehensive Procedures For The Production Of 89Zr-Labeled Monoclonal Antibodies. <i>Journal of Nuclear Medicine</i> . 2003, Vol. 44, No. 8; pages 1271-1281; abstract.	37, 124
Y	VANSTEENKISTE, JF et al. Prognostic Importance Of The Standardized Uptake Value On 18F-Fluoro-2-Deoxy-Glucose-Positron Emission Tomography Scan In Non-Small-Cell Lung Cancer: An Analysis of 125 Cases. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 10 October 1999, Vol. 17, No. 10; pages 3201-3206; abstract, page 3204, first column, second paragraph.	40, 128
Y	GLUNDE, K et al. Magnetic Resonance Spectroscopy And Imaging Guidance In Molecular Medicine: Targeting And Monitoring Of Choline And Glucose Metabolism In Cancer. <i>NMR in Biomedicine</i> . July 2011, Vol. 24, No. 6; pages 673-690; abstract; page 9, fifth paragraph; page 16, fifth paragraph. DOI: 10.1002/nbm.1751.	41, 42, 129, 130
Y	GUPTA, N et al. Clinical Pharmacokinetics of Intravenous And Oral MLN9708, An Investigational Proteasome Inhibitor: An Analysis Of Data From Four Phase 1 Monotherapy Studies [online]. 52nd ASH Annual Meeting and Exposition. 04 December 2010 [retrieved on 2014-12-11]. Retrieved from the Internet: <URL: https://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper28584.html >; page 1, third paragraph.	71/43-71/65
Y	BANNERMAN, B et al. Abstract #5635: The Proteasome Inhibitor MLN9708 Has Strong Anti-Tumor Activity In The Murine Bone Marrow Compartment In Vivo [online]. <i>Cancer Research</i> . 01 May 2009 [retrieved on 2014-12-11]. Retrieved from the Internet: <URL: http://cancerres.aac >	102

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/41643

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:

-Please See Supplemental Page-

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Groups I+: Claims 1-71, 100-104, 113-130, a compound of Formula (I), wherein Z1 and Z2 are each hydroxyl

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 SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/41643

-***-Continuation of Box No. III: Observations Where Unity Of Invention Is Lacking:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+: Claims 1-71, 100-104 and 113-130 are directed toward a method of treating a patient having cancer, comprising administering a therapeutically effective amount of amount of the compound of formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutical composition or a boronic acid anhydride thereof, wherein: Z1 and Z2 are each independently hydroxy, alkoxy, aryloxy, or aralkoxy; or Z1 and Z2 together form a moiety derived from a boronic acid complexing agent; to the patient.

The method of treating a patient having cancer, comprising administering a therapeutically effective amount of amount of the compound of formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutical composition or a boronic acid anhydride thereof, wherein: Z1 and Z2 are each independently hydroxy, alkoxy, aryloxy, or aralkoxy; or Z1 and Z2 together form a moiety derived from a boronic acid complexing agent; to the patient will be searched to the extent that Z1 and Z2 are each hydroxyl. It is believed that Claims 1 (in-part), 2 (in-part), 3 (in-part), 4 (in-part), 5 (in-part), 6 (in-part), 7 (in-part), 8 (in-part), 9 (in-part), 10 (in-part), 11 (in-part), 12 (in-part), 13 (in-part), 14 (in-part), 15 (in-part), 16 (in-part), 17 (in-part), 18 (in-part), 19 (in-part), 20 (in-part), 21 (in-part), 22 (in-part), 23 (in-part), 24 (in-part), 25 (in-part), 26 (in-part), 27 (in-part), 100 (in-part), 101 (in-part), 102 (in-part), 104 (in-part), 113 (in-part), 114 (in-part), 115 (in-part), 116 (in-part), 117 (in-part), 118 (in-part), 119 (in-part), 120 (in-part), 121 (in-part), 122 (in-part), 123 (in-part), 124 (in-part), 125 (in-part), 126 (in-part), 127 (in-part), 128 (in-part), 129 (in-part) and 130 (in-part) encompass this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass a compound of Formula (I), wherein Z1 and Z2 are each hydroxyl. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected specific compound structure(s). Additional specific compound structure (s) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An Exemplary Election would be: a compound according to Formula (I), wherein Z1 and Z2 are each ethoxy.

Group II: Claims 72-80 are directed toward a method for treating a patient having a solid tumor comprising wild type KRAS status administering to the patient a therapeutically effective amount of therapeutically effective amount of amount of a proteasome inhibitor or a pharmaceutical composition thereof.

Group III: Claims 81-88 are directed toward a method for treating a patient having a solid tumor comprising wild type EGFR status, comprising the step of a) administering to the patient a therapeutically effective amount of therapeutically effective amount of amount of a proteasome inhibitor.

Group IV: Claims 89-99 are directed toward a method of identifying a non-hematological cancer patient who is non-responsive to treatment with a proteasome inhibitor.

Group V: Claims 105-112 are directed toward a method of identifying a non-hematological cancer patient who is responsive to treatment with a proteasome inhibitor.

The inventions listed as Groups I+-V do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Groups I + include a compound of formula (I), which is not present in any other group, the special technical features of Group II including a solid tumor comprising wild type KRAS status, which is not present in any of Groups I+ or III-V, the special technical features of Group III including a solid tumor comprising wild type EGFR status, which is not present in any other Group, the special technical features of Group IV including a method of identifying a non-hematological cancer patient who is non-responsive to treatment with a proteasome inhibitor, which is not present in any of Groups I+, II, III or V, the special technical features of Group V including a method of identifying a non-hematological cancer patient who is responsive to treatment with a proteasome inhibitor.

-***-Continued Within the Next Supplemental Box-***-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US14/41643

-----Continued from Previous Supplemental Box-----

Groups I+V share the technical features including administering to a cancer patient a therapeutically effective amount of a proteasome inhibitor or a pharmaceutical composition thereof; measuring the activity of the cancer using a biomedical imaging technique. Groups I+, II, III and V share the technical features including wherein the activity of a cancer is decreased by proteasome inhibitor treatment. Groups I+III share the technical features including a method of for treating a patient having a solid tumor; and continuing treatment with a proteasome inhibitor if the activity of the solid tumor decreases during treatment. Groups I+ and IV share the technical features including wherein the activity of the cancer is not changed by proteasome inhibitor treatment. Groups II and III share the technical features including determining a wild type marker status, and wherein a solid tumor is a lung tumor or colon tumor. Groups IV and V share the technical features including identifying a cancer patient. Groups I+ share the technical features including a method of treating a patient having cancer, wherein the cancer comprises a solid tumor, comprising the steps of: a) measuring a quantity of the cancer by a biomedical imaging technique; b) administering a therapeutically effective amount of the compound of formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutical composition or a boronic acid anhydride thereof, wherein: Z1 and Z2 are each independently hydroxy, alkoxy, aryloxy, or aralkoxy; or Z1 and Z2 together form a moiety derived from a boronic acid complexing agent; to the patient; c) repeating the biomedical imaging measurement of the quantity; and d) proceeding with a treatment option selected from the group consisting of: i) continuing to treat the cancer with the same dose of the compound if the quantity in c) is lower than in a); ii) treating the cancer with a higher dose of the compound if the quantity in c) is not lower than in a); and iii) continuing to treat the cancer with the same dose of the compound and a therapeutically effective amount of a second compound if the quantity in c) is not lower than in a); and a method of treating a patient having cancer, comprising the steps of: a) measuring a quantity of a feature of the cancer by a biomedical imaging technique, wherein the cancer comprises a solid tumor, wherein the feature is selected from the group consisting of tumor surface roughness, metabolic activity and metabolic capacity; and b) administering a therapeutically effective amount of a compound of formula I: or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutical composition or a boronic acid anhydride thereof, wherein: Z1 and Z2 are each independently hydroxy, alkoxy, aryloxy, or aralkoxy; or Z1 and Z2 together form a moiety derived from a boronic acid complexing agent; to the patient if the quantity is low.

However, these shared technical features are previously disclosed by WO 2013/071142 A1 to Berger, et al. (hereinafter "Berger"). Berger discloses administering to a cancer patient (paragraphs [0012], [0031]) a therapeutically effective amount (a therapeutically effective amount; paragraph [0031]) of a proteasome inhibitor or a pharmaceutical composition thereof (a proteasome inhibitor; paragraph [0031]); measuring the activity of the cancer (measuring the activity of a marker associated with the cancer; paragraph [0012]) using a biomedical imaging technique (using a noninvasive imaging method; paragraphs [0091], [0102], [00117]); wherein the activity of a cancer is decreased by proteasome inhibitor treatment (paragraph [0014]); a method for treating a patient having a solid tumor (a method of for treating a patient having a solid tumor; paragraphs [0027], [0031]); and continuing treatment with a proteasome inhibitor if the activity of the solid tumor decreases during treatment (continuing treatment with a proteasome inhibitor if the activity of the solid tumor decreases during treatment; paragraphs [0014], [0031]); wherein the activity of the cancer is not changed by proteasome inhibitor treatment (wherein the patient is nonresponsive to treatment with a proteasome inhibitor (paragraph [0092]); wild type marker status (wild type KRAS (wild type marker status); paragraph [0026]), and wherein a solid tumor is a lung tumor or colon tumor (wherein a solid tumor is a lung tumor or colon tumor; paragraph [0017]); identifying a cancer patient (identifying a cancer patient; paragraph [0036]); a method of treating a patient having cancer (paragraph [0031]), wherein the cancer comprises a solid tumor (paragraph [0031]), comprising the steps of: a) measuring a quantity of the cancer (measuring the activity of a marker associated with the cancer (a) measuring a quantity of the cancer); paragraph [0012]) by a biomedical imaging technique (using a noninvasive imaging method; paragraphs [0091], [0102], [00117]); b) administering a therapeutically effective amount of (administering a therapeutically effective amount; paragraph [0031]) the compound of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutical composition or a boronic acid anhydride thereof, wherein: Z1 and Z2 are each independently hydroxy, alkoxy, aryloxy, or aralkoxy; or Z1 and Z2 together form a moiety derived from a boronic acid complexing agent (the compound of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutical composition or a boronic acid anhydride thereof, wherein: Z1 and Z2 are each independently hydroxy, alkoxy, aryloxy, or aralkoxy; or Z1 and Z2 together form a moiety derived from a boronic acid complexing agent; paragraphs [0043], [0045]); to the patient (paragraph [0031]); c) repeating the biomedical imaging measurement of the quantity (assessing if there is a response to a treatment if a tumor growth rate is inhibited as a result of contact with a therapeutic agent, including determining activity or size of a tumor using an imaging method (c) repeating the biomedical imaging measurement of the quantity; paragraphs [0091], [0092], [0102], [00117]); and d) proceeding with a treatment option (paragraphs [0013], [0016], [00143]) selected from the group consisting of: i) continuing to treat the cancer with the same dose of the compound (providing one or more doses of a compound; paragraphs [0013], [0015], [0016]) if the quantity in c) is lower than in a) (if the patient is predicted to have a favorable response to treatment (if the quantity in c) is lower than in a)); paragraphs [0013], [0015], [0016]); ii) treating the cancer with a higher dose of the compound (treating the cancer with a higher dose of the compound; paragraphs [0013], [0016], [00143]) if the quantity in c) is not lower than in a) (if the patient is predicted to be non-responsive to treatment (if the quantity in c) is not lower than in a)); paragraphs [0013], [0016], [00143]); and iii) continuing to treat the cancer with the same dose of the compound and a therapeutically effective amount of a second compound (treating the cancer with the compound and a second compound (iii) continuing to treat the cancer with the same dose of the compound and a therapeutically effective amount of a second compound; paragraphs [0013], [0016], [00143]) if the quantity in c) is not lower than in a) (if the patient is predicted to be non-responsive to treatment (if the quantity in c) is not lower than in a)); paragraphs [0013], [0016], [00143]); and a method of treating a patient having cancer (a method of treating a patient having cancer; paragraph [0031]), comprising the steps of: a) measuring a quantity of a feature of the cancer measuring the activity of a marker associated with the cancer (a) measuring a quantity of the cancer); paragraph [0012]) by a biomedical imaging technique (using a noninvasive imaging method; paragraphs [0091], [0102], [00117]), wherein the cancer comprises a solid tumor (paragraph [0031]), wherein the feature is selected from the group consisting of tumor surface roughness, metabolic activity (wherein the feature is metabolic activity; paragraph [0091]) and metabolic capacity; and b) administering a therapeutically effective amount of (administering a therapeutically effective amount; paragraph [0031]) the compound of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutical composition or a boronic acid anhydride thereof, wherein: Z1 and Z2 are each independently hydroxy, alkoxy, aryloxy, or aralkoxy; or Z1 and Z2 together form a moiety derived from a boronic acid complexing agent (the compound of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutical composition or a boronic acid anhydride thereof, wherein: Z1 and Z2 are each independently hydroxy, alkoxy, aryloxy, or aralkoxy; or Z1 and Z2 together form a moiety derived from a boronic acid complexing agent; paragraphs [0043], [0045]); to the patient (paragraph [0031]) if the quantity is low (if the patient is predicted to be responsive to treatment when the expression of a marker indicative of energy capacity (e.g. a glucose transporter) is low (if the quantity is low); paragraph [0039]).

Since none of the special technical features of the Groups I+V inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Berger reference, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	4 C 6 0 1
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/42	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
C 1 2 Q 1/02	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 B 5/055	(2006.01)	C 1 2 Q	1/02	
G 0 1 N 24/08	(2006.01)	A 6 1 B	5/05	3 8 2
G 0 1 R 33/48	(2006.01)	G 0 1 N	24/08	5 1 0 P
A 6 1 B 8/14	(2006.01)	G 0 1 N	24/08	5 1 0 Y
G 0 1 R 33/28	(2006.01)	A 6 1 B	8/14	
		G 0 1 N	24/02	B

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

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 5, サマビル, マーシャル ストリート 6 4
ビー

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA18 QA19 QQ79 QR48 QS33
4C076 CC27 DD21 DD41 DD48 DD66 EE41 FF70
4C085 HH03 HH07 HH09 KA03 KA29 KA36 KB42 KB44 KB55 KB78
KB92 LL18
4C086 AA01 AA02 DA43 MA03 MA05 MA16 MA37 MA52 MA66 NA20
ZB26
4C096 AA11 AA13 AA15 AA17 AA20
4C601 DE06 JC05 JC13 JC16