

(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2017-502989  
(P2017-502989A)

(43) 公表日 平成29年1月26日(2017.1.26)

(51) Int.Cl.

**A61K 31/4439 (2006.01)**  
**A61K 31/5377 (2006.01)**  
**A61P 43/00 (2006.01)**  
**A61K 45/00 (2006.01)**  
**A61K 45/06 (2006.01)**

F 1

A 61 K 31/4439  
A 61 K 31/5377  
A 61 P 43/00 1 1 1  
A 61 P 43/00 1 2 1  
A 61 K 45/00

テーマコード(参考)

4 C 0 8 4  
4 C 0 8 6  
4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-546785 (P2016-546785)  
(86) (22) 出願日 平成27年1月13日 (2015.1.13)  
(85) 翻訳文提出日 平成28年8月24日 (2016.8.24)  
(86) 國際出願番号 PCT/IB2015/050260  
(87) 國際公開番号 WO2015/107461  
(87) 國際公開日 平成27年7月23日 (2015.7.23)  
(31) 優先権主張番号 14305057.3  
(32) 優先日 平成26年1月15日 (2014.1.15)  
(33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(71) 出願人 504389991  
ノバルティス アーゲー  
スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ  
35  
(74) 代理人 100092783  
弁理士 小林 浩  
(74) 代理人 100095360  
弁理士 片山 英二  
(74) 代理人 100120134  
弁理士 大森 規雄  
(74) 代理人 100176094  
弁理士 箱田 满  
(74) 代理人 100104282  
弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】組合せ医薬

## (57) 【要約】

(a) 5 - (2, 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン、(5) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸2 - アミド1 - ({4 - メチル - 5 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - ピリジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イル} - アミド) または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるホスファチジルイノシトール - 3 - キナーゼ阻害剤、および(b)ゴナドレリンアゴニスト、および任意選択で(c)抗エストロゲン剤を含む、特にがんの治療または予防において使用される組合せ医薬；がんの治療または予防のための医薬の調製におけるこうした組合せの使用；前記治療剤の組合せの医薬組成物、ならびに治療有効量のこうした組合せを対象に投与することを含む、前記対象においてがんを治療する方法。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

(a) 5 - (2, 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン、(S) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - ({4 - メチル - 5 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - ピリジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イル} - アミド) または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるホスファチジルイノシトール - 3 - キナーゼ (PI3K) 阻害剤と、(b) ゴナドレリンアゴニストと、任意選択で(c) 抗エストロゲン剤とを含む組合せ医薬。

**【請求項 2】**

前記ゴナドレリンアゴニストが、アバレリックス、ゴセレリン、ブセレリン、または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択される、請求項 1 に記載の組合せ医薬。

**【請求項 3】**

前記ゴナドレリンアゴニストが、ゴセレリン酢酸塩である、請求項 2 に記載の組合せ医薬。

**【請求項 4】**

前記抗エストロゲン剤が、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェン、ラロキシフェン塩酸塩または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択される、請求項 1 に記載の組合せ医薬。

**【請求項 5】**

前記抗エストロゲン剤が、タモキシフェンまたは薬学的に許容されるその任意の塩である、請求項 1 に記載の組合せ医薬。

**【請求項 6】**

前記ゴナドレリンアゴニストがゴセレリン酢酸塩であり、前記抗エストロゲン剤がタモキシフェンまたは薬学的に許容されるその任意の塩である、請求項 1 に記載の組合せ医薬。

**【請求項 7】**

がんの治療または予防において同時に、別々にまたは順次使用される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の組合せ医薬。

**【請求項 8】**

前記がんが、乳房、肺、気管支、前立腺、膵臓、結腸、直腸、甲状腺、肝臓および肝内胆管、肝細胞、胃、胃腸、神経膠腫 / 膠芽細胞腫、子宮内膜、黒色腫、腎臓および腎孟、副腎、膀胱、子宮、子宮頸部、卵巣、食道、脳、頭頸部、小腸、多発性骨髄腫、白血病、非ホジキンリンパ腫、絨毛状結腸腺腫、新生物、上皮特性のある新生生物ならびにこれらの組合せの良性または悪性の腫瘍から選択される、請求項 7 に記載の組合せ医薬。

**【請求項 9】**

前記がんが、ホルモン受容体陽性乳がんである、請求項 8 に記載の組合せ医薬。

**【請求項 10】**

がんの治療または予防のための医薬組成物または医薬の製造において使用される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の組合せ医薬の使用。

**【請求項 11】**

前記がんが、ホルモン受容体陽性乳がんである、請求項 10 に記載の使用。

**【請求項 12】**

それを必要とする対象においてがんを治療または予防するための方法であって、治療有効量の(a) 5 - (2, 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン、(S) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - ({4 - メチル - 5 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - ピリジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イル} - アミド) または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるホスファチジルイノシトール - 3 - キナーゼ (PI3K) 阻害剤と、(b) ゴナドレリンアゴニストと、任意選択で(c)

10

20

30

40

50

抗エストロゲン剤とを前記対象に投与することを含む方法。

**【請求項 1 3】**

組合せ医薬が、(a) 5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン、(S)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-アミド1-(4-メチル-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-ピリジン-4-イル]-チアゾール-2-イル)-アミド)または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ(PI3K)阻害剤と、(b)ゴセレリンまたは薬学的に許容されるその任意の塩と、(c)タモキシフェンまたは薬学的に許容されるその任意の塩とを含む、請求項12に記載の方法。

10

**【請求項 1 4】**

前記がんが、ホルモン受容体陽性乳がんである、請求項13に記載の方法。

**【請求項 1 5】**

(a) 5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン、(S)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-アミド1-(4-メチル-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-ピリジン-4-イル]-チアゾール-2-イル)-アミド)または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択される1つまたは複数の投与単位のホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ阻害剤と、(b)1つまたは複数の投与単位のゴナドレリンアゴニストとを含む、がんの治療または予防において使用される組合せ製剤。

20

**【請求項 1 6】**

1つまたは複数の投与単位の抗エストロゲン剤をさらに含む、請求項15に記載の組合せ製剤。

**【請求項 1 7】**

活性成分としての請求項1に記載の組合せ医薬と、前記組合せ医薬をそれを必要とする患者に同時に、別々にまたは順次投与するための説明書とを含む、がんの治療または予防において使用される市販用パッケージ。

**【請求項 1 8】**

活性成分としての請求項1に記載のホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ(PI3K)阻害剤と、前記活性成分をゴナドレリンアゴニストと共にそれを必要とする患者に同時に、別々にまたは順次投与するための説明書とを含む、がんの治療または予防において使用される市販用パッケージ。

30

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

(a) 5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン、(S)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-アミド1-(4-メチル-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-ピリジン-4-イル]-チアゾール-2-イル)-アミド)または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ阻害剤、および(b)ゴナドレリンアゴニスト、および任意選択で(c)抗エストロゲン剤を含む、特にがんの治療または予防において使用される組合せ医薬；がんの治療または予防のための医薬の調製におけるこうした組合せの使用；前記治療剤の組合せの医薬組成物、ならびに治療有効量のこうした組合せを対象に投与することを含む、前記対象においてがんを治療する方法。

40

**【背景技術】**

**【0002】**

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI-3キナーゼまたはPI3K)は、脂質キナーゼおよびセリン/スレオニンキナーゼのファミリーに含まれる。これは、イノシトール脂質のD-3'位へのリン酸の転移を触媒してホスホイノシトール-3-リン酸(

50

P I P )、ホスホイノシトール - 3 , 4 - ニリン酸 ( P I P 2 ) およびホスホイノシトール - 3 , 4 , 5 - 三リン酸 ( P I P 3 ) を生成し、次いで、これらが、プレクストリン相同ドメイン、F Y V E ドメイン、P h o x ドメインおよびその他のリン脂質結合ドメインを含有するタンパク質を、形質膜にあることが多い種々のシグナル伝達複合体にドッキングさせることにより、シグナル伝達カスケードにおいて二次メッセンジャーとして作用する (Vanhaesebroeck et al., Annu. Rev. Biochem 70:535 (2001) ; Katso et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615 (2001) )。クラス 1 の 2 種の P I 3 K のうち、クラス 1 A の P I 3 K は、p 8 5 、p 5 5 、p 5 0 、p 8 5 または p 5 5 でありうる調節サブユニットと構成的に結合している触媒 p 1 1 0 サブユニット ( 、 、 アイソフォーム ) から構成されるヘテロ二量体である。クラス 1 B サブクラスは、2 つの調節サブユニット p 1 0 1 または p 8 4 のうちの 1 つと結合する触媒 p 1 1 0 サブユニットから構成されるヘテロ二量体である、1 つのファミリーメンバーを有する (Fruman et al., Annu Rev. Biochem. 67:481 (1998) ; Suire et al., Curr. Biol. 15:566 (2005) )。p 8 5 / 5 5 / 5 0 サブユニットのモジュールドメインには、S r c 相同 ( S H 2 ) ドメインが含まれる。これは、活性化された受容体および細胞質チロシンキナーゼ上の特定の配列構成内のホスホチロシン残基に結合し、結果としてクラス 1 A の P I 3 K の活性化および局在化をもたらす。クラス 1 B の P I 3 K は、多様なレパートリーのペプチドリガンドおよび非ペプチドリガンドに結合する G タンパク質共役受容体によって直接に活性化される (Stephens et al., Cell 89:105 (1997) ) ; Katso et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615-675 (2001) )。結果として、生じたクラス I の P I 3 K のリン脂質生成物は、上流の受容体を、増殖、生存、走化性、細胞内輸送、運動性、代謝、炎症およびアレルギー応答、転写ならびに翻訳を含む、下流の細胞活性に関連付ける (Cantley et al., Cell 64:281 (1991) ; Escobedo and Williams, Nature 335:85 (1988); Fantl et al., Cell 69:413 (1992) )。

#### 【 0 0 0 3 】

P I 3 K 阻害剤は、ヒトにおける多様な状態の治療のための有用な治療用化合物である。P I 3 K の調節異常は、ヒトのがんにおいて最も一般的な事象の 1 つであり、複数のレベルで生じることが示されている。イノシトール環の 3 ' 位でホスホイノシチドを脱リン酸化し、その際に、P I 3 K 活性に拮抗する、腫瘍抑制遺伝子 P T E N は、種々の腫瘍において機能的に欠失されている。他の腫瘍では、p 1 1 0 アイソフォームである P I K 3 C A の遺伝子および A k t の遺伝子が増幅されており、数種類のヒトのがんにおいてそれらの遺伝子産物のタンパク質発現の上昇が実証されている。さらに、少数のヒトのがんにおいて、p 8 5 - p 1 1 0 複合体を上方制御するのに役立つ p 8 5 の変異および転座が記載されている。最後に、下流のシグナル伝達経路を活性化する P I K 3 C A における体細胞ミスセンス変異が、広範囲にわたる多様なヒトのがんにおいて有意な頻度で記載されている (Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802 (2005) ; Samuels et al., Science 304:554 (2004) ; Samuels et al., Cancer Cell 7:561-573(2005) )。これらの知見により、ホスホイノシトール - 3 キナーゼならびにこのシグナル伝達経路の上流および下流の構成要素の調節解除は、ヒトのがんおよび増殖性疾患と関連している最も一般的な調節解除の 1 つであることが示される (Parsons et al., Nature 436:792(2005) ; Hennessey et al., Nature Rev. Drug Dis. 4:988-1004 (2005) )。

#### 【 0 0 0 4 】

この数十年間で、乳がんの発生率は、多くの国において急激に増加している。(Minami 2004, Sim 2006, Yoo 2006, Matsuno 2007)。いくつかの重要なホルモン療法が開発されてきたが、例えば、閉経前の転移性乳がんを含む、多くの型の乳がんに対するホルモン療法の大きな改善はない。近年のN C N N ガイドラインおよびE S M O ガイドラインによると、閉経前の転移性乳がんに対する第一線のホルモン療法は、タモキシフェンおよび/または卵巣の切除もしくは抑制療法である。(NCNN guideline 2013, Cardoso 2012)。卵巣切除と併用してのタモキシフェンは、依然として好ましい療法である。

#### 【 発明の概要 】

10

20

30

40

50

**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

したがって、がん患者のための数多くの治療選択肢にもかかわらず、がん治療のための有効かつ安全な治療剤に対する重大でこれまでにない必要性、および組合せ療法におけるそれらの選択的使用に対する必要性が残されている。化合物 5 - ( 2 , 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル ) - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミンおよび ( S ) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - ( { 4 - メチル - 5 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - ピリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 2 - イル } - アミド ) は、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ活性を選択的に阻害する新規化合物である。これらの特異的な P I 3 K 阻害剤は、ゴナドレリンアゴニストとの組合せで使用されるときに、特に、さらに抗エストロゲン剤と組み合わされたときに、強力な有益な相互作用（例えば、相乗的な）および / または改善された抗増殖活性を有すると考えられている。したがって、がんの治療を改善するための医薬を提供することは、本発明の一目的である。

10

**【課題を解決するための手段】****【0006】**

本発明は、( a ) 5 - ( 2 , 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル ) - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン、( S ) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - ( { 4 - メチル - 5 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - ピリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 2 - イル } - アミド ) または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるホスファチジルイノシトール - 3 - キナーゼ ( P I 3 K ) 阻害剤、および ( b ) ゴナドレリンアゴニスト、および任意選択で ( c ) 抗エストロゲン剤を含む、特に、がんの治療または予防のために別々に、同時にまたは順次使用される組合せ医薬に関する。

20

**【0007】**

好ましい一実施形態では、本発明は、( a ) 化合物 A 、化合物 B または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択される P I 3 K 阻害剤、および ( b ) ゴセレリンまたは薬学的に許容されるその任意の塩を含む、特に、ホルモン受容体陽性乳がんの治療または予防において使用される組合せ医薬に関する。

30

**【0008】**

好ましい一実施形態では、本発明は、( a ) 化合物 A 、化合物 B または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択される P I 3 K 阻害剤、および ( b ) ゴセレリンまたは薬学的に許容されるその任意の塩、および ( c ) タモキシフェンまたは薬学的に許容されるその任意の塩を含む、特にホルモン受容体陽性乳がんの治療または予防において使用される組合せ医薬に関する。

**【0009】**

さらなる一実施形態では、本発明は、治療有効量の本発明の組合せを対象に投与することを含む、前記対象においてがんを治療または予防する方法に関する。

**【0010】**

さらなる一実施形態では、本発明は、がんの治療または予防のための医薬組成物または医薬の調製のための、本発明の組合せの使用に関する。

40

**【0011】**

さらなる一実施形態では、本発明は、がんの治療または予防のための、本発明の組合せの使用に関する。

**【0012】**

さらなる一実施形態では、本発明は、がんに対して、合わせて治療的に有効である量の本発明の組合せ、および場合によっては少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物または組合せ製剤に関する。

**【0013】**

さらなる一実施形態では、本発明は、( a ) 化合物 A 、化合物 B または薬学的に許容さ

50

れるそれらの任意の塩から選択される1つまたは複数の投与単位のP I 3 K阻害剤、および(b)1つまたは複数の投与単位のゴナドレリンアゴニスト、および任意選択で(c)1つまたは複数の投与単位の抗エストロゲン剤を含む、がんの治療または予防において使用される組合せ製剤に関する。

#### 【0014】

さらなる一実施形態では、本発明は、活性成分としての本発明の組合せを、前記組合せをそれを必要とする患者に同時に、別々にまたは順次投与するための説明書と共に含む、がんの治療または予防において使用される市販用パッケージを提供する。

#### 【0015】

さらなる一実施形態では、本発明は、活性成分としての、5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン、(S)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-アミド1-(4-メチル-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-ピリジン-4-イル]-チアゾール-2-イル)-アミド)または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるP I 3 K阻害剤と、前記活性成分をゴナドレリンアゴニストと共にそれを必要とする患者に同時に、別々にまたは順次投与するための説明書とを含む、がんの治療または予防において使用される市販用パッケージを提供する。

#### 【0016】

さらなる一実施形態では、本発明は、活性成分としての、5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン、(S)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-アミド1-(4-メチル-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-ピリジン-4-イル]-チアゾール-2-イル)-アミド)または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるP I 3 K阻害剤と、前記活性成分をゴナドレリンアゴニストおよび抗エストロゲン剤と共にそれを必要とする患者に同時に、別々にまたは順次投与するための説明書とを含む、がんの治療または予防において使用される市販用パッケージを提供する。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0017】

本発明は、(a)5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン、(S)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-アミド1-(4-メチル-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-ピリジン-4-イル]-チアゾール-2-イル)-アミド)または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ(P I 3 K)阻害剤、および(b)ゴナドレリンアゴニスト、および任意選択で(c)抗エストロゲン剤を含む、特にがんの治療または予防のために別々に、同時にまたは順次使用される組合せ医薬に関する。

#### 【0018】

本明細書中で使用される一般的な用語は、他に明記されていない限り、以下の意味で定義される：

#### 【0019】

「含む(comprising)」および「含む(including)」という用語は、他に注釈されていない限り、それらのオープンエンドかつ非限定的な意味で本明細書中で使用される。

#### 【0020】

本発明を説明する文脈における(特に添付の特許請求の範囲の文脈における)「a」および「an」ならびに「the」という用語ならびに同様の言及は、本明細書中に他に明記されていない限り、または文脈により明白に否定されていない限り、単数および複数の両方を包含すると解釈されるべきである。複数形が化合物および塩などについて使用される場合、これは、单一の化合物または塩なども意味するとみなされる。

#### 【0021】

本明細書中で使用される場合、「組合せ」または「組合せ医薬」という用語は、複数の

10

20

30

40

50

治療剤が、同時に独立に、またはそれらの治療剤が協同的な、例えば、相乗的な、効果を示すことを可能にする時間間隔内で別々に、投与されうる、組合せ投与のための、1つの単位剤形中の一定の組合せまたは複数要素のキットのいずれかを示す。

#### 【0022】

本明細書中で使用される場合、「組合せ投与」という用語は、選択された複数の治療剤を単独の患者に投与することを包含すると定義され、それらの治療剤が必ずしも同一の投与経路によってまたは同時に投与されることは限らない治療レジメンを含むことが意図される。

#### 【0023】

「一定の組合せ」という用語は、それらの治療剤が单一の実体または剤形の形態で患者に同時に投与されることを意味する。 10

#### 【0024】

「組合せ製剤」という用語は、上記に定義されるような治療剤( a )および( b )が、独立に投与されうる、または区別される量の治療剤( a )および( b )を含む異なる一定の組合せの使用によって同時にまたは異なる時点で投与されうるという意味で特に「複数要素のキット」を指すと本明細書中で定義される。複数要素のキットの要素は、次いで、例えば、同時にまたは時間をずらして、すなわち、複数要素のキットの任意の要素について異なる時点でかつ等しいまたは異なる時間間隔で、投与されうる。組合せ製剤で投与される治療剤( b )に対する治療剤( a )の総量の比は、例えば、治療される患者の亜集団の必要性または単独の患者の必要性に対処するために、変更されうる。抗エストロゲン剤を含む実施形態では、「組合せ製剤」という用語は、上記に定義されるような治療剤( a )、( b )および( c )が、独立に投与されうる、または区別される量の治療剤( a )、( b )および( c )を含む異なる一定の組合せの使用によって、すなわち、同時にまたは異なる時点で投与されうるという意味で特に「複数要素のキット」を指す。 20

#### 【0025】

「薬学的に許容される」という用語は、合理的な利益 / リスク比に相応した過剰な毒性、刺激アレルギー応答および他の問題となる合併症なしで、対象、例えば、哺乳動物またはヒトの組織と接触させるのに、適切な医学的判断の範囲内で、好適な化合物、材料、生物学的薬剤、組成物および / または剤形を指すと本明細書中で定義される。

#### 【0026】

「医薬組成物」という用語は、哺乳動物に影響を及ぼす特定の疾患または状態を予防または治療するために、対象、例えば、哺乳動物またはヒトに投与される少なくとも1種の治療剤を含有する混合物または溶液を指すと本明細書中で定義される。 30

#### 【0027】

「ホスファチジルイノシトール3 - キナーゼ阻害剤」または「P I 3 K 阻害剤」という用語は、ホスファチジルイノシトール3 - キナーゼを標的とする、減少させるまたは阻害する化合物を指すと本明細書中で定義される。

#### 【0028】

本明細書中で使用される場合、「ゴナドレリンアゴニスト」という用語には、アバレリックス、ゴセレリン、ブセレリン、または薬学的に許容されるそれらの任意の塩が含まれるが、これらに限定されない。ゴセレリンは、米国特許第4,100,274号に開示されており、ZOLADEX(登録商標)として市販されている。アバレリックスは、例えば、米国特許第5,843,901号に開示されているように、製剤化されうる。ブセレリンは、SUPREFACT(登録商標)として市販されている。 40

#### 【0029】

本明細書中で使用される場合、「抗エストロゲン剤」という用語は、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの作用に拮抗する化合物に関する。この用語には、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェン塩酸塩が含まれるが、これらに限定されない。タモキシフェンは、例えば、商標NOLVADEX(登録商標)の下で、例えば、それが市販されているような形態で、投与されうる。ラロキシフェン塩酸塩 50

は、例えば、商標 E V I S T A (登録商標) の下で、例えば、それが市販されているような形態で、投与されうる。フルベストラントは、米国特許第 4,659,516 号に開示されているように製剤化されうる、または、例えば、商標 F A S L O D E X (登録商標) の下で、例えば、それが市販されているような形態で、投与されうる。抗エストロゲン剤を含む本発明の組合せは、エストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば、乳房腫瘍の治療に特に有用である。

#### 【0030】

本明細書で使用される場合、「治療すること」または「治療」という用語には、対象において少なくとも 1 つの症状を軽減、低減もしくは緩和する治療またはがんの進行の遅延をもたらす治療が含まれる。例えば、治療は、がんの 1 つもしくはいくつかの症状の減少またはがんの完全な根絶でありうる。本発明の意味の範囲内で、「治療する」という用語も、発症(すなわち、がんの臨床症状発現前の期間)を停止および遅延させることならびに / またはがんの発生もしくは悪化のリスクを低下させることを意味する。「予防」という用語は、対象におけるがんの発生もしくは存続もしくは増悪を、必要に応じて、予防する、遅延させるもしくは治療すること、またはすべてを意味するように本明細書中で使用される。

#### 【0031】

「合わせた治療効果」または「合わせて治療的に有効」という用語は、組合せの治療剤が、依然として(好ましくは相乗的な)相互作用(合わせた治療効果)を示す、治療される温血動物、特にヒトにおいて好ましい時間間隔で、別々に(時間をずらした方式、特に順序特異的な方式で)投与されうることを意味する。これがその場合であるかどうかは、とりわけ、両方のまたはすべての治療剤が、治療されるヒトの血液中に少なくともある一定の時間間隔の間存在することを示す、血中レベルを追跡することによって決定される。

#### 【0032】

治療剤の組合せの「有効量」または「治療有効量」という用語は、該組合せで治療されるがんの臨床的に観察可能な徵候および症状のベースラインを上回る、観察可能な改善をもたらすのに十分な量である。

#### 【0033】

本明細書中で使用される場合、「相乗効果」という用語は、単独で投与されるそれぞれの薬物の効果の単純な相加よりも大きい、例えば、がんまたはその症状の症候性進行を遅延させる、ある効果をもたらす、例えば、(a) P I 3 K 阻害剤、および(b) ゴナドレリンアゴニストのような、2種の治療剤の作用を指す。相乗効果は、例えば、S i g m o i d - E m a x 方程式(Holford, N. H. G. and Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981))、L o e w e 相加性の方程式(Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 114: 313-326 (1926))および中央値 - 効果方程式(Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984))などの好適な方法を使用して、算出されうる。上記に引用したそれぞれの方程式を実験データに適用して、薬物の組合せの効果の評価を補助する対応するグラフを作製することができる。上記に引用した方程式に関連した対応するグラフは、それぞれ、濃度 - 効果曲線、アイソボログラム曲線および組合せ指数曲線である。さらに、相乗効果は、当業者に知られている方法によって組合せの相乗効果スコアを算出することで示されうる。実施形態が抗エストロゲン剤を含むとき、本明細書中で使用される場合、「相乗効果」という用語は、単独で投与されるそれぞれの薬物の効果の単純な相加よりも大きい、または二重の療法のいずれよりも大きい、例えば、がんまたはその症状の症候性進行を遅延させる、ある効果をもたらす、例えば、(a) P I 3 K 阻害剤、(b) ゴナドレリンアゴニスト、および(c) 抗エストロゲン剤のような、3種の治療剤の作用を指す。

#### 【0034】

本明細書で使用される場合、「対象」または「患者」という用語には、がんを患いうるまたはがんで苦しめられうる、動物が含まれる。対象の例には、哺乳動物、例えば、ヒト、イヌ、雌ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、マウス、ウサギ、ラットおよび遺伝

10

20

30

40

50

子組換えされた非ヒト動物が含まれる。好ましい実施形態では、対象は、ヒト、例えば、がんを患っている、患うリスクがある、または潜在的に患う可能性があるヒトである。

#### 【0035】

「約」または「およそ」という用語は、所定の値または範囲の10%以内、より好ましくは5%以内の意味を有するものとする。

#### 【0036】

本明細書中で使用される場合、「薬学的に許容される塩」には、他に明記されていない限り、本発明の化合物中に存在しうる酸性基および塩基性基の塩が含まれる。こうした塩は、化合物の最終の単離および精製の間にin situで、または塩基性もしくは酸性の官能基を好適な有機酸もしくは無機酸もしくは塩基とそれぞれ別々に反応させることによって、調製されうる。該化合物の好適な塩には、以下が含まれるが、これらに限定されない：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、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、樟脑酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペニタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタノスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、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(2 hydroxyethanesulfonate)、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ベクチン酸塩、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、プロピオニ酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩。さらに、塩基性窒素含有基は、塩化、臭化、およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチルなどのハロゲン化アルキル；ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル硫酸塩のようなジアルキル硫酸塩、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルなどの長鎖ハロゲン化物、臭化ベンジルおよびフェネチルのようなハロゲン化アラルキルなどの作用剤で四級化されうる。

#### 【0037】

本発明は、(a) 5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン、(S)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-アミド1-(4-メチル-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-ピリジン-4-イル]-チアゾール-2-イル}-アミド)または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ(P13K)阻害剤、および(b)ゴナドレリンアゴニスト、および任意選択で(c)抗エストロゲン剤を含む、特にがんの治療または予防のために別々に、同時にまたは順次使用される組合せ医薬に関する。

#### 【0038】

本発明に好適なホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ(P13K)阻害剤は、5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン、(S)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-アミド1-(4-メチル-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-ピリジン-4-イル]-チアゾール-2-イル}-アミド)または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択される。

#### 【0039】

WO 07/084786には、P13Kの活性を阻害することが見出されている特定のピリミジン誘導体が記載されている。化合物5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン(以下「化合物A」)は、式(I)

#### 【0040】

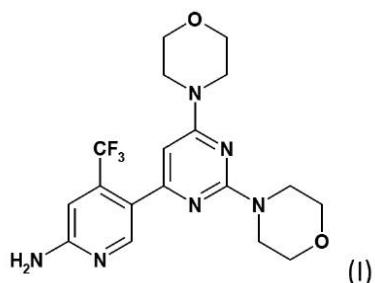
10

20

30

40

## 【化1】



10

の化学構造を有する。化合物 5 - ( 2 , 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イル ) - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン、その塩、P I 3 K 阻害剤としてのその有用性、およびこの化合物の合成は、参照により本明細書によって、例えば、実施例 10 に、その全体が組み込まれている、WO 2007 / 084786 に記載されている。化合物 A は、遊離塩基または薬学的に許容されるそれに対する任意の塩の形態で存在していてもよい。好ましくは、化合物 A は、その塩酸塩の形態である。

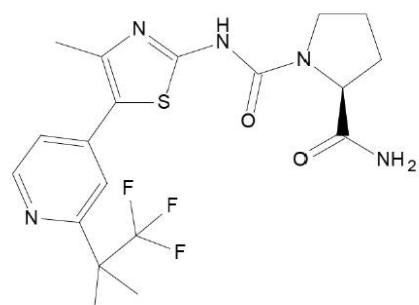
## 【0041】

WO 2010 / 029082 には、ホスファチジルイノシトール - 3 - キナーゼのアルファアイソフォームに高度に選択的であることが見出されている、特定の 2 - カルボキサミドシクロアミノウレア誘導体が記載されている。化合物 (S) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - ( { 4 - メチル - 5 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - ピリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 2 - イル } - アミド ) ( 以下「化合物 B 」 ) は、式 (II) 20

20

## 【0042】

## 【化2】



(II)

30

の化学構造を有する。化合物 (S) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - ( { 4 - メチル - 5 - [ 2 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル ) - ピリジン - 4 - イル ] - チアゾール - 2 - イル } - アミド ) 、その塩、アルファ - アイソフォーム選択的 P I 3 K 阻害剤としてのその有用性、およびこの化合物の合成は、参照により本明細書によって、例えば、実施例 15 に、その全体が組み込まれている、WO 2010 / 029082 に記載されている。化合物 B は、遊離塩基または薬学的に許容されるそれに対する任意の塩の形態で存在していてもよい。好ましくは、化合物 B は、その遊離塩基の形態である。40

40

## 【0043】

ゴナドレリンアゴニストは、当技術分野において知られている。本発明における使用に特に好適なゴナドレリンアゴニストには、アバレリックス、ゴセレリン、ブセレリン、または薬学的に許容されるそれらの任意の塩などが含まれるが、これらに限定されない。

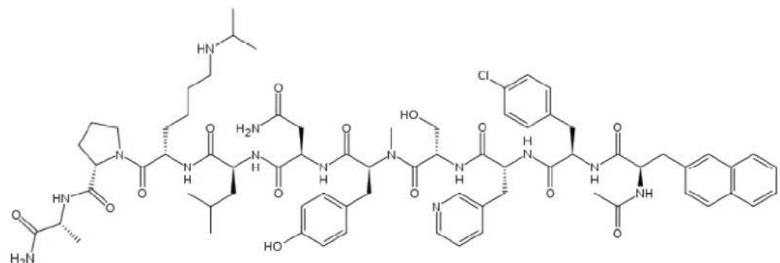
50

## 【0044】

アバレリックスは、米国特許第5,843,901号に開示されており、以下の化学構造を有する：

## 【0045】

## 【化3】



10

アバレリックスは、例えば、米国特許第5,843,901号に開示されているように、調製および製剤化されうる。

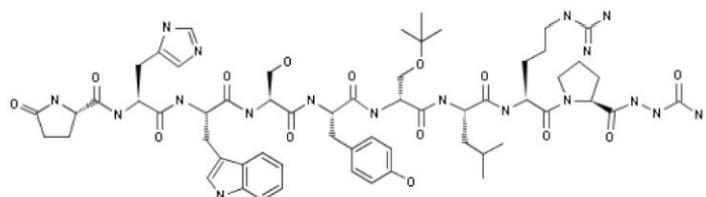
## 【0046】

ゴセレリンは、米国特許第4,100,274号に開示されており、以下の化学構造を有する：

## 【0047】

## 【化4】

20



30

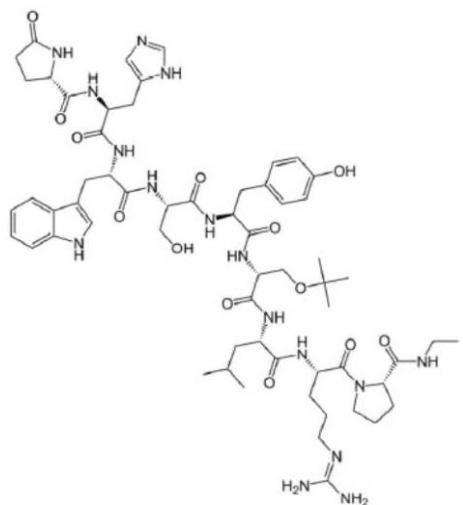
ゴセレリンは、例えば、米国特許第4,100,274号に開示されているように、または、例えば、商標ZOLADEX（登録商標）の下で、ゴセレリン酢酸塩の形態で市販されているように、調製および製剤化されうる。

## 【0048】

ブセレリンは、以下の化学構造を有する：

## 【0049】

## 【化5】



10

## 【0050】

ブセレリンは、例えば、商標Suprefact（登録商標）の下でブセレリン酢酸塩の形態で、例えば、市販されているように、製剤化されうる。

20

## 【0051】

本発明における使用に好ましいゴナドレリンアゴニストは、ゴセレリンまたは薬学的に許容されるその任意の塩である。最も好ましい、ゴナドレリンアゴニストは、ゴセレリン酢酸塩である。

## 【0052】

抗エストロゲン剤は、当技術分野において知られている。本発明において有用な任意選択の抗エストロゲン剤には、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの作用に拮抗する化合物が含まれる。

30

## 【0053】

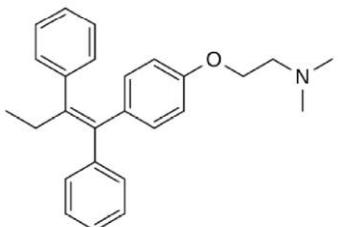
本発明において特に有用な抗エストロゲン剤には、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェン、ラロキシフェン塩酸塩または薬学的に許容されるそれらの任意の塩が含まれるが、これらに限定されない。

## 【0054】

タモキシフェンは、以下の化学構造を有する：

## 【0055】

## 【化6】



40

タモキシフェンは、例えば、商標NOLVADEX（登録商標）またはSOLTAMOX（登録商標）の下で、例えば、タモキシフェンクエン酸塩の形態でそれが市販されているような形態で、投与されうる。

## 【0056】

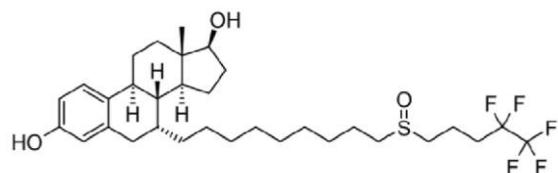
フルベストラントは、米国特許第4,659,516号に開示されており、以下の化学

50

構造を有する：

【0057】

【化7】



10

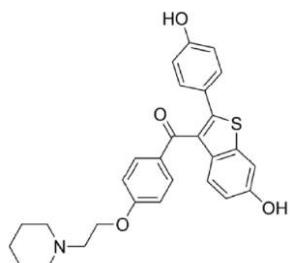
フルベストラントは、米国特許第4,659,516号に開示されているように調製および製剤化されうる、または、例えば、商標FASLODEX（登録商標）の下で、例えば、それが市販されているような形態で、投与されうる。

【0058】

ラロキシフェンは、以下の化学構造を有する：

【0059】

【化8】



20

ラロキシフェンは、例えば、商標EVISTA（登録商標）の下で、例えば、それが市販されているようなラロキシフェン塩酸塩の形態で、投与されうる。

【0060】

30

本発明における使用に好ましい抗エストロゲン剤は、タモキシフェンまたは薬学的に許容されるその任意の塩である。

【0061】

コード番号、一般名または商品名によって特定される活性成分の構造は、標準的な概説「The Merck Index」の現行版からまたはデータベース、例えば、Patents International（例えば、IMS World Publications）から得られうる。その対応する内容は、参照により本明細書によって組み込まれている。

【0062】

以下、(a) 化合物A、化合物Bもしくは薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるPI3K阻害剤、および(b) ゴナドレリンアゴニストを含む二重の組合せ医薬ならびに/または(a) 化合物A、化合物Bもしくは薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるPI3K阻害剤、および(b) ゴナドレリンアゴニストおよび(c) 抗エストロゲン剤を含む三重の組合せは、本発明の組合せと呼ばれることになる。

40

【0063】

一実施形態では、本発明の組合せは、(a) 化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるPI3K阻害剤、および(b) アバレリックス、ゴセレリン、ブセレリン、または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるゴナドレリンアゴニストを含む。

【0064】

一実施形態では、本発明の組合せは、(a) 化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容さ

50

れるそれらの任意の塩から選択されるPI3K阻害剤、および(b)アバレリックス、ゴセレリン、ブセレリン、または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるゴナドレリンアゴニスト、および(c)タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェン、ラロキシフェン塩酸塩または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択される抗エストロゲン剤を含む。

【0065】

好ましい一実施形態では、本発明の組合せは、(a)化合物A、化合物Bもしくは薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるPI3K阻害剤、および(b)ゴセレリンもしくは薬学的に許容されるその任意の塩を含む二重の組合せ医薬または(a)化合物A、化合物Bもしくは薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるPI3K阻害剤、および(b)ゴセレリンもしくは薬学的に許容される任意の塩、および(c)タモキシフェンもしくは薬学的に許容されるその任意の塩を含む三重の組合せ医薬である。  
10

【0066】

他に明記されている、または本文によって明白に示されている、または適用不可能である場合を除き、本発明の組合せに有用な治療剤への言及には、該化合物の遊離塩基、および薬学的に許容される該化合物のすべての塩の両方が含まれる。

【0067】

他に明記されている、または本文によって明白に示されている、または適用不可能である場合を除き、本発明の組合せに有用な治療剤への言及には、PI3K阻害剤が特に化合物Aまたは薬学的に許容されるその任意の塩であるさらなる実施形態、およびPI3K阻害剤が特に化合物Bまたは薬学的に許容されるその任意の塩である実施形態がさらに含まれる。  
20

【0068】

本発明は、特に、がんを治療または予防するためにそれを必要とする対象に別々に、同時にまたは順次投与するのに有用な本発明の組合せに関する。

【0069】

本発明は、特に、それを必要とする対象においてがんを治療または予防するのに有用な本発明の組合せに関する。本発明の一実施形態では、本発明の組合せは、化合物A、化合物B、または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択される有効量のPI3K阻害剤、および有効量のゴナドレリンアゴニスト(特にゴセレリン酢酸塩)を含む、組合せ療法を対象に投与することを含むがんの治療または予防のために使用される。好ましくは、これらの治療剤は、組み合わされたときに有益な効果をもたらす、治療的に有効な投与量で投与される。投与は、別々、同時または順次であってもよい。  
30

【0070】

本発明のさらなる一実施形態では、本発明の組合せは、化合物A、化合物B、または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択される有効量のPI3K阻害剤、および有効量のゴナドレリンアゴニスト(特にゴセレリン酢酸塩)および有効量の抗エストロゲン剤(特にタモキシフェン)を含む、三重の組合せ療法を対象に投与することを含むがんの治療または予防のために使用される。好ましくは、これらの治療剤は、組み合わされたときに有益な効果をもたらす、治療的に有効な投与量で投与される。投与は、別々、同時または順次であってもよい。  
40

【0071】

本発明の組合せは、それを必要とする対象におけるがんの治療または予防に特に有用である。

【0072】

「がん」という用語は、すべての固形腫瘍および血液学的な悪性腫瘍を含む、広範囲の良性および悪性の腫瘍を意味するように本明細書中で使用される。こうした腫瘍の例には、乳房、肺(例えば、小細胞肺がんおよび非小細胞肺がん)、気管支、前立腺、脾臓、結腸、直腸、甲状腺、肝臓および肝内胆管、肝細胞、胃、胃腸、神経膠腫/膠芽細胞腫、子宮内膜、黒色腫、腎臓(例えば、腎細胞癌)および腎盂、副腎、膀胱、子宮、子宮頸部、  
50

卵巣、食道、脳、頭頸部、小腸、多発性骨髄腫、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ性白血病、骨髄性白血病）、非ホジキンリンパ腫、絨毛状結腸腺腫、新生物、上皮特性のある新生物ならびにこれらの組合せの良性または悪性の腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。

【0073】

本発明の組合せは、固体腫瘍の増殖を阻害するが、液体腫瘍の増殖も阻害する。本発明のさらなる一実施形態では、がんは、固体腫瘍である。「固体腫瘍」という用語は、特に、乳がん、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、消化管がん、子宮頸がん、肺がん（例えば、小細胞肺がんおよび非小細胞肺がん）、腎臓（例えば、腎細胞癌）、黒色腫、頭頸部がん、膀胱がん、および前立腺がんを意味する。さらに、腫瘍型および使用される特定の組合せに依存して、腫瘍体積の減少が達成されうる。本明細書中に開示の本発明の組合せは、腫瘍の転移性拡散および微小転移巣の増殖または発生を予防するのにも好適である。好ましい一実施形態では、本明細書中に開示の本発明の組合せは、がんの治療に使用される。10

【0074】

本明細書中に開示の本発明の組合せは、予後不良患者、特に、抗エストロゲン剤を単独の治療剤として採用した治療に抵抗性であるがん、例えば、抗エストロゲン剤での治療に最初に応答してその後再発したような患者のがん、を有するような予後不良患者の治療に好適である。このがんは、1種または複数の抗エストロゲン剤、例えば、上記に挙げられていてかつ参照により本明細書に組み込まれているもののうちの1種、例えば、タモキシフェン、での以前の治療中に獲得した抵抗性を有していてもよい。したがって、一実施形態では、がんは、抗エストロゲン剤を単独の治療剤として採用した治療に抵抗性である。20

【0075】

さらなる一実施形態では、がんは、乳がんまたは前立腺がんである。好ましい一実施形態では、がんは、ホルモン受容体陽性乳がんまたはエストロゲン受容体陽性乳がんである。。

【0076】

さらに、本発明の組合せは、P I 3 K アルファの過剰発現もしくは増幅、P I K 3 C A の体細胞性変異またはP T E N の生殖細胞性変異もしくは体細胞性変異またはp 8 5 - p 1 1 0 複合体を上方制御するのに役立つp 8 5 の変異および転座を有するがんの予防または治療に特に有用である。30

【0077】

一実施形態では、本発明は、がんの治療または予防において使用される本発明の組合せに関する。

【0078】

さらなる一実施形態では、本発明は、乳がんの治療または予防において使用される本発明の組合せに関する。

【0079】

好ましい一実施形態では、本発明は、(a) 化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるP I 3 K 阻害剤、および(b) ゴセレリンまたは薬学的に許容されるその任意の塩を含む、ホルモン受容体陽性乳がんの治療または予防において使用される組合せ医薬に関する。40

【0080】

好ましい一実施形態では、本発明は、(a) 化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるP I 3 K 阻害剤、および(b) ゴセレリンまたは薬学的に許容されるその任意の塩、および(c) タモキシフェンまたは薬学的に許容されるその任意の塩を含む、ホルモン受容体陽性乳がんの治療または予防において使用される組合せ医薬に関する。

【0081】

さらなる一実施形態では、本発明は、それを必要とする対象における、腫瘍の転移性拡散または微小転移巣の増殖もしくは発生の予防において使用される本発明の組合せに関する50

る。

【0082】

一実施形態では、本発明は、治療有効量の本発明の組合せを対象に投与することを含む、それを必要とする前記対象において、がんを治療または予防するための方法に関する。それぞれの実施形態において、本発明の組合せは、前記がんを患っている患者において前記がんの治療に、合わせて治療的に有効である量で投与されることが好ましい。

【0083】

さらなる一実施形態では、本発明は、合わせて治療的に有効な量の本発明の組合せを対象に投与することを含む、それを必要とする前記対象において乳がんを治療または予防するための方法に関する。

10

【0084】

好ましい一実施形態では、本発明は、合わせて治療的に有効な量の(a)化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるPI3K阻害剤、および(b)ゴセレリンまたは薬学的に許容されるその任意の塩を対象に投与することを含む、それを必要とする前記対象においてホルモン受容体陽性乳がんを治療または予防するための方法に関する。

【0085】

好ましい一実施形態では、本発明は、合わせて治療的に有効な量の(a)化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるPI3K阻害剤、および(b)ゴセレリンまたは薬学的に許容されるその任意の塩、および(c)タモキシフエンまたは薬学的に許容されるその任意の塩を対象に投与することを含む、それを必要とする前記対象においてホルモン受容体陽性乳がんを治療または予防するための方法に関する。

20

【0086】

さらなる一実施形態では、本発明は、合わせて治療的に有効な量の本発明の組合せを対象に同時に、別々にまたは順次投与することを含む、それを必要とする前記対象において腫瘍の転移性拡散または微小転移巣の増殖もしくは発生を予防するための方法に関する。

【0087】

一実施形態では、本発明は、がんの治療または予のための医薬組成物または医薬の調製のための、本発明の組合せの使用に関する。

30

【0088】

さらなる一実施形態では、本発明は、乳がんの治療または予防のための医薬組成物または医薬の調製のための、本発明の組合せの使用に関する。

【0089】

好ましい一実施形態では、本発明は、ホルモン受容体陽性乳がんの治療または予防のための医薬組成物または医薬の調製のための、(a)化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるPI3K阻害剤、および(b)ゴセレリンまたは薬学的に許容されるその任意の塩を含む組合せ医薬の使用に関する。

【0090】

好ましい一実施形態では、本発明は、ホルモン受容体陽性乳がんの治療または予防のための医薬組成物または医薬の調製のための、(a)化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるPI3K阻害剤、ならびに(b)ゴセレリンまたは薬学的に許容されるその任意の塩および(c)タモキシフエンまたは薬学的に許容されるその任意の塩を含む組合せ医薬の使用に関する。

40

【0091】

さらなる一実施形態では、本発明は、腫瘍の転移性拡散または微小転移巣の増殖もしくは発生の予防のための医薬組成物または医薬の調製のための、本発明の組合せの使用に関する。

【0092】

一実施形態では、本発明は、がんの治療または予防のための、本発明の組合せの使用に

50

関する。

【0093】

さらなる一実施形態では、本発明は、乳がんの治療または予防のための、本発明の組合せの使用に関する。

【0094】

好ましい一実施形態では、本発明は、ホルモン受容体陽性乳がんの治療または予防のための、(a) 化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるPI3K阻害剤、および(b) ゴセレリンまたは薬学的に許容されるその任意の塩を含む組合せ医薬の使用に関する。

【0095】

好ましい一実施形態では、本発明は、ホルモン受容体陽性乳がんの治療または予防のための、(a) 化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるPI3K阻害剤、ならびに(b) ゴセレリンまたは薬学的に許容されるその任意の塩および(c) タモキシフェンまたは薬学的に許容されるその任意の塩を含む組合せ医薬の使用に関する。

【0096】

さらなる一実施形態では、本発明は、腫瘍の転移性拡散または微小転移巣の増殖もしくは発生の予防のための、本発明の組合せの使用に関する。

【0097】

いずれのがんの性質も、多因子性である。特定の状況下で、異なる作用機序を有する薬物が組み合わされることもある。しかし、異なる作用機構を有する治療剤の任意の組合せを考慮することだけでは、必ずしも有利な効果を有する組合せをもたらすとは限らない。

【0098】

本発明の組合せの投与は、例えば、抗増殖活性に関して、例えば、症状の緩和、進行遅延または抑制に関して、本発明の組合せに使用される治療剤のうちの1種のみを適用する単剤療法と比較して、有益な効果、例えば、相乗的な治療効果だけでなく、さらなる驚くべき有益な効果、例えば、より少ない副作用、より耐久性の応答、生活の質の改善または罹患率の低下もたらしうる。

【0099】

さらなる利点は、より低用量の本発明の組合せの治療剤が使用されうこと、例えば、必要投与量がより少なくなることが多いだけでなく、頻度もより少なく適用されること、または治療剤のうちの1種単独で認められる副作用の発生率を低下させるために使用されうことである。これは、治療される患者の要望および要件と一致している。

【0100】

確立された試験モデルにより、本発明の組合せが、本明細書中に先に記載の有益な効果をもたらすことが示されうる。当業者は、こうした有益な効果を立証するために、関連する試験モデルを選択することが十分に可能である。本発明の組合せの薬理学的活性は、例えば、臨床試験においてまたは以下に基本的に記載のような *in vivo* または *in vitro* の試験手順において実証されうる。

【0101】

好適な臨床試験は、特に、例えば、がんを有する患者における非盲検の無作為化された安全性および効力の試験である。こうした試験は、特に、本発明の組合せの治療剤の相乗効果を立証する。1種または複数のがんに有益な効果は、当業者にそのようなものとして知られているこれらの試験の結果を通して直接に決定されうる。こうした試験は、特に、いずれかの治療剤を使用した単剤療法と本発明の組合せとの効果を比較するのに好適でありうる。一実施形態では、化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容されるそれらの塩から選択されるPI3K阻害剤の用量は最大耐用投与量に達するまで段階的に増加され、ゴナドレリンアゴニストは一定用量で投与される。代替的に、化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容されるそれらの塩から選択されるPI3K阻害剤が一定用量で投与されてもよく、ゴナドレリンアゴニストの用量が段階的に増加されてもよい。さらに、こうした試験は

10

20

30

40

50

、特に、単剤療法または二重の療法の効果を、本発明の三重の組合せ医薬療法と比較するのに好適でありうる。一実施形態では、化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容されるそれらの塩から選択されるホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤の用量は投与されて副作用を解消する必要がある場合には改変され、ゴナドレリンアゴニストおよび抗エストロゲン剤は一定用量で投与される。こうした試験では、それぞれの患者は、P I 3 K阻害剤の用量を毎日または間欠的にのいずれかで投与されうる。治療の効力は、こうした試験において、例えば、8週毎の腫瘍の増殖もしくは進行もしくは症状のスコアの評価によって8、16、24、30、36週後に、または、例えば、24週まで8週毎の腫瘍の増殖もしくは進行もしくは症状のスコアの評価によって8、16、24週間に、その後、治療終了まで12週毎に、決定されうる。

10

## 【0102】

1種または複数の成分間の相乗的相互作用を決定するときに、効果のための最適範囲および効果のための各成分の絶対用量範囲は、異なるw/w比の範囲および用量にわたる成分を、治療を必要とする患者に投与することによって明確に測定されうる。ヒトの場合、患者において臨床試験を実施する複雑性および費用は、相乗効果についての一次モデルとしてこの形態の試験の使用を非実用的にさせうる。しかし、1つの種における相乗効果の知見により、他の種における効果を予測することができ、動物モデルは、本明細書に記載のように、相乗効果を測定するために存在し、こうした試験の結果は、薬物動態学的/薬力学的方法の適用によって他の種において必要とされる有効量比範囲および絶対用量および血漿濃度を予測するためにも使用されうる。腫瘍モデルと人間において認められる効果との間で確立された相関により、動物における相乗効果が、例えば、異種移植モデルによってまたは適切な細胞系において、実証されうることが示唆される。

20

## 【0103】

化合物Aは、一般に、ヒト成人において1日あたり約30mgから約300mg、または約60mgから約120mg、または約80mgから約100mgまでの範囲内、または約100mgの用量で経口で投与される。好ましくは、化合物Aは、ヒト成人において1日あたり約80mgから約100mgまでの用量で経口で投与される。日用量は、1日1回または1日2回のスケジュールで投与されうる。

## 【0104】

化合物Bは、一般に、ヒト成人において1日あたり約30mgから約450mg、または約100mgから約400mg、または約300mgから約400mg、または約250mgから約350mgまでの範囲内の用量で経口で投与される。好ましくは、化合物Bは、ヒト成人において1日あたり約250mgから約350mgまでの用量で経口で投与される。日用量は、1日1回または1日2回のスケジュールで投与されうる。

30

## 【0105】

ゴセレリンは、本組合せにおいて使用されるときに、処方情報によって指示される好適な用量で投与されうる。しかし、用量の減少もありうる。本発明において、ゴセレリンは、ヒト成人にゴセレリン酢酸塩の形態で約2mgから約4mg、もしくは約3mgから約4mgまでの範囲内、もしくは好ましくは、28日おきに3.6mgの用量(ゴセレリン遊離塩基当量)で皮下注射によって、または約9mgから約11mg、約10mgから約11mgまでの範囲内、もしくは好ましくは、12週おきに10.8mgの用量(ゴセレリン遊離塩基当量)で皮下注射によって投与されうる。乳がんの治療のために好ましくは、ゴセレリンは、28日おきに3.6mgの用量(ゴセレリン遊離塩基当量)で投与される。

40

## 【0106】

タモキシフェンは、本組合せにおいて使用されるときに、処方情報によって指示される好適な用量で投与されうる。しかし、用量の減少もありうる。本発明において、タモキシフェンクエン酸塩は、ヒト成人において1日あたり約5mgから約25mg、または約10mgから約20mgまでの範囲内、または好ましくは、20mgの用量(タモキシフェン遊離塩基当量)で経口で投与されうる。

50

## 【0107】

それぞれの治療剤は、例えば、1つの個別の投与単位でまたは複数の投与単位中に分けて、都合良く投与されうることが理解される。それぞれの治療剤は、1日1回の用量でまたは用量を1日4回に上げて都合良く投与されうることがさらに理解される。

## 【0108】

一実施形態では、本発明は、がんに対して、合わせて治療的に有効である量の本発明の組合せ、および場合によっては少なくとも1種の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物または組合せ製剤に関する。この医薬組成物において、治療剤P I 3 K阻害剤および/またはゴナドレリンアゴニストおよび/または抗エストロゲン剤は、任意の好適な経路によって、同時に、しかし、別々に投与される、または順次投与される、単独製剤または単位剤形で投与されうる。好ましくは、P I 3 K阻害剤、ゴナドレリンアゴニストおよび抗エストロゲン剤は、同時に、しかし、別々に投与される。

10

## 【0109】

ゴナドレリンアゴニストがゴセレリンまたは薬学的に許容されるその任意の塩（特にゴセレリン酢酸塩）であるとき、それは、典型的には別々に皮下注射によって投与される。

## 【0110】

治療有効量の本発明の組合せの治療剤は、同時にまたは任意の順序で順次投与されてもよく、それらの成分は、別々にまたは一定の組合せとして投与されてもよい。例えば、本発明による、がんの治療または予防の方法には、別々に、同時にまたは任意の順序で順次、合わせて治療的に有効な量の（好ましくは相乗的に有効な量の）、（i）遊離または薬学的に許容される塩の形態の第1の治療剤の投与および（ii）遊離または薬学的に許容される塩の形態の第2の治療剤の投与、および任意選択で（iii）遊離または薬学的に許容される塩の形態の第3の治療剤の投与が含まれうる。本発明の組合せの個々の治療剤は、療法の過程の間の異なる時間に別々に、または分けられたもしくは単一の組合せ形態で同時に投与されうる。したがって、本発明は、すべてのこうした同時のレジメンまたは代替の治療を包含すると理解されるべきであり、「投与すること」という用語は、それに従って解釈されるべきである。好ましくは、P I 3 K阻害剤およびゴナドレリンアゴニストおよび、存在する場合には、抗エストロゲン剤は、別々に投与される。

20

## 【0111】

本発明の組合せにおいて採用されるそれぞれの治療剤の有効投与量は、採用される特定の化合物または医薬組成物、投与の様式、治療されている状態、および治療されている状態の重症度に依存して変化しうる。したがって、本発明の組合せの投与レジメンは、投与の経路ならびに患者の腎臓および肝臓の機能を含む多様な因子によって選択される。通常の技能の臨床医または医師は、状態の進行を緩和、逆行または停止させるのに必要とされる単一の治療剤の有効量を容易に決定および処方することができる。

30

## 【0112】

本発明の組合せにおいて使用される有効投与量のそれぞれの治療剤には、治療剤（単数または複数）のうちの1種の投与が、組合せのうちの他の治療剤（単数または複数）と比較してより高頻度に必要とされることもある。したがって、適切な投与を可能にするために、パッケージされた医薬製品には、治療剤（複数）の組合せを含有する1つまたは複数の剤形、および治療剤（複数）の組合せのうちの1種を含有するが組合せの他の治療剤（単数または複数）を含有しない1つまたは複数の剤形が含まれうる。

40

## 【0113】

本発明の組合せにおいて採用される治療剤のうちのいずれかが単一の薬物として市販されるような形態で適用されるときには、それらの投与量および投与の様式は、本明細書中に他に記載されていない場合、それぞれの市販される薬物の添付文書上に提供される情報と一致しうる。

## 【0114】

毒性なしで効力を得る、本発明の組合せにおいて採用される治療剤（a）および（b）の最適比、個々の投与量および組合せ投与量、ならびに濃度は、標的部位に対する治療剤

50

の有用性の動態に基づき、当業者に知られている方法を使用して決定される。

【0115】

がんの治療または予防のためのそれぞれの治療剤の最適投与量は、既知の方法を使用して各個体について経験的に決定され、疾患の進行の程度；個体の年齢、体重、総合的な健康状態、性別および食事；投与の時間および経路；ならびに個体が服用している他の薬剤が含まれるが、これらに限定されない、多様な因子に依存することになる。最適投与量は、当技術分野においてよく知られている、日常的な試験および手順を使用して確立される。

【0116】

单一剤形を生産するために担体材料と組み合わされる本発明の組合せのそれぞれの治療剤の量は、治療される個体および投与の特定の様式に依存して変化することになる。一部の実施形態では、本明細書に記載の薬剤の組合せを含有する単位剤形には、典型的には治療剤が単独で投与されるときに投与される量の組合せのそれぞれの治療剤が含有されることになる。

10

【0117】

投与の頻度は、使用される治療剤および治療または予防される特定の状態に依存して変化しうる。患者は、一般に、当業者に精通していることになる、治療または予防されている状態に好適なアッセイを使用して治療有効性についてモニターされうる。

【0118】

本発明による医薬組成物は、それ自体知られている方式で調製することができ、経口または直腸などの経腸投与、および人間を含む哺乳動物（温血動物）への非経口投与に好適なものである。代替的に、薬剤が別々に投与されるときには、一方は経腸製剤であってもよく、他方は非経口的に投与されてもよい。

20

【0119】

好ましくは、PI3K阻害剤である化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容されるそれらの任意の塩を含む医薬組成物は、経腸投与に好適である。

【0120】

新規医薬組成物は、例えば、約10%から約100%まで、好ましくは、約20%から約60%までの活性成分を含有する。組合せ療法のための経腸または非経口の投与用の医薬製剤は、例えば、単位剤形のもの、例えば、糖衣錠、錠剤、カプセル剤または坐剤、サシェ剤およびさらにアンプル剤などである。他に示されていない場合、これらは、それ自体知られている方式で、例えば、従来の混合、造粒、糖衣、溶解または凍結乾燥の工程により、調製される。各剤形の個々の用量中に含有される治療剤のうちの1種の単位含有量は、必要な有効量が複数の投与単位の投与によって到達されうるので、それ自体で有効量を構成する必要がないことは理解されよう。

30

【0121】

経口剤形用の組成物の調製では、例えば、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤のような、薬学的に許容される通常の担体のいずれが採用されてもよく、または、固体経口製剤が液状製剤よりも好ましい、例えば、粉末、カプセル剤および錠剤のような、経口固体製剤の場合には、デンブン、糖、微結晶性セルロース、賦形剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などのような担体が採用されてもよい。投与のその容易性のため、錠剤およびカプセル剤は、最も有利な経口単位剤形であり、この場合、固体医薬担体が当然ながら採用される。

40

【0122】

当業者は、日常的な実験法により、いかなる不適当な負担もなしに、剤形の特定の望ましい特性に関する上述の担体のうちの1種または複数を選択しうる。使用されるそれぞれの担体の量は、当技術分野において従来の範囲内で変化しうる。参照により本明細書によってすべて組み込まれている以下の参考文献には、経口剤形を製剤化するために使用される技術および添加剤が開示されている。The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003)；およ

50

びRemington: the Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003)を参照されたい。

#### 【0123】

薬学的に許容される崩壊剤の例には、デンプン；クレイ；セルロース；アルギネット；ガム；架橋ポリマー、例えば、架橋ポリビニルピロリドンまたはクロスポビドン、例えば、International Specialty Products (Wayne、NJ)からのPOLYPLASDONE XL；架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはクロスカルメロースナトリウム、例えば、FMCからのAC-DI-SOL；および架橋カルボキシメチルセルロースカルシウム；ダイズ多糖類；ならびにグアーガムが含まれるが、これらに限定されない。崩壊剤は、組成物の約0重量%から約10重量%までの量で存在しうる。一実施形態では、崩壊剤は、組成物の約0.1重量%から約5重量%までの量で存在する。

10

#### 【0124】

薬学的に許容される結合剤の例には、デンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば、微結晶性セルロース、例えば、FMC (Philadelphia、PA)からのAVICEL PH、ヒドロキシプロピルセルロースヒドロキシルエチルセルロースおよびDow Chemical Corp. (Midland、MI)からのヒドロキシルプロピルメチルセルロースMETHOCEL；スクロース；デキストロース；コーンシロップ；多糖類；ならびにゼラチンが含まれるが、これらに限定されない。結合剤は、組成物の約0重量%から約50重量%まで、例えば、2～20重量%の量で存在しうる。

20

#### 【0125】

薬学的に許容される滑沢剤および薬学的に許容される流動促進剤の例には、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、デンプン、タルク、第三リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ポリエチレングリコール、粉末セルロースおよび微結晶性セルロースが含まれるが、これらに限定されない。滑沢剤は、組成物の約0重量%から約10重量%までの量で存在しうる。一実施形態では、滑沢剤は、組成物の約0.1重量%から約1.5重量%までの量で存在しうる。流動促進剤は、約0.1重量%から約10重量%までの量で存在しうる。

30

#### 【0126】

薬学的に許容される充填剤および薬学的に許容される賦形剤の例には、粉砂糖、圧縮可能な糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロース、粉末セルロース、ソルビトール、スクロースおよびタルクが含まれるが、これらに限定されない。充填剤および／または賦形剤は、例えば、組成物の約0重量%から約80重量%までの量で存在しうる。

#### 【0127】

さらなる一実施形態では、本発明は、(a)化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択される1つまたは複数の投与単位のPI3K阻害剤、および(b)1つまたは複数の投与単位のゴナドレリンアゴニストを含む、がんの治療または予防において使用される組合せ製剤に関する。

40

#### 【0128】

さらなる一実施形態では、本発明は、(a)化合物A、化合物Bまたは薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択される1つまたは複数の投与単位のPI3K阻害剤、および(b)1つまたは複数の投与単位のゴナドレリンアゴニスト、ならびに(c)1つまたは複数の投与単位の抗エストロゲン剤を含む、がんの治療または予防において使用される組合せ製剤に関する。

#### 【0129】

一実施形態では、本発明は、活性成分としての本発明の組合せと、前記組合せをそれを必要とする患者に同時に、別々にまたは順次投与するための説明書とを含む、がんの治療または予防において使用される市販用パッケージを提供する。

50

## 【0130】

一実施形態では、本発明は、活性成分としての、5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン、(S)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-アミド1-(4-メチル-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-ピリジン-4-イル]-チアゾール-2-イル)-アミド)または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ(P13K)阻害剤と、前記活性成分をゴナドレリンアゴニストと共にそれを必要とする患者に同時に、別々にまたは順次投与するための説明書とを含む、がんの治療または予防において使用される市販用パッケージを提供する。

10

## 【0131】

さらなる一実施形態では、本発明は、活性成分としての、5-(2,6-ジ-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イル)-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン、(S)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-アミド1-(4-メチル-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-ピリジン-4-イル]-チアゾール-2-イル)-アミド)または薬学的に許容されるそれらの任意の塩から選択されるP13K阻害剤と、前記活性成分をゴナドレリンアゴニストおよび抗エストロゲン剤と共にそれを必要とする患者に同時に、別々にまたは順次投与するための説明書とを含む、がんの治療または予防において使用される市販用パッケージを提供する。

20

## 【0132】

以下の実施例は、上記の本発明を例示するものである；しかし、これらは、いかなる形であれ本発明の範囲を限定することを意図したものではない。本発明の組合せ医薬の有益な効果は、以下に記載の臨床試験または当業者にそのようなものとして知られている他の試験モデルによっても決定されうる。

30

## 【実施例1】

## 【0133】

(a) ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤である化合物Aの塩酸塩または化合物Bの遊離塩基を(b) ゴセレリン酢酸塩および(c) タモキシフェンとの組合せで使用した、ホルモン受容体陽性/HER2陰性の局所進行性または転移性の乳がんを有する閉経前の患者の治療のための臨床試験。

30

## 【0134】

(a) ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤である化合物Aの塩酸塩または化合物Bの遊離塩基を(b) ゴセレリン酢酸塩および(c) タモキシフェンとの組合せで含む組合せの無作為化された非盲検の多施設第I相臨床試験を、ホルモン受容体陽性/HER2陰性の局所進行性または転移性の乳がんを有する閉経前の患者において行った。以下の説明において、与えられる投与量は、化合物Aの遊離塩基についてであるが、化合物Aの遊離塩基またはその塩酸塩のいずれが使用されてもよい。

40

## 【0135】

この試験において、第1の目的は、(a) タモキシフェンおよびゴセレリン酢酸塩と組み合わされた化合物B(ARM1)と、タモキシフェンおよびゴセレリン酢酸塩(ARM3)と、ならびに(b) タモキシフェンおよびゴセレリン酢酸塩と組み合わされた化合物A(ARM2)と、タモキシフェンおよびゴセレリン酢酸塩(ARM3)との予備的な効力を評価および比較することである。主要エンドポイントは、9ヶ月の無増悪生存(PFS)率(無作為化の日から9ヶ月より前に、進行しなかったまたは死亡した患者の数として定義される)である。9ヶ月PFS率は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST 1.1)による局所的な放射線医学評価に基づいて評価される。ベースラインにおいて測定可能な疾患が存在しない場合、測定不能な溶解型または混合型(溶解型および分芽型)骨病変を有する患者間の疾患進行は、1つまたは複数の新しい病変の出現および既存の測定不能な病変の進行に基づいて評価されることになる。

## 【0136】

50

第2の目的には、以下が含まれる：

- ・ 無増悪生存（PFS）について、タモキシフェンおよびゴセレリンと組み合わされた化合物B／化合物A対タモキシフェンおよびゴセレリンの効力を評価および比較すること。

- ・ 全奏効率（ORR）および臨床的有用率（CR+PR+SD）について、タモキシフェンおよびゴセレリンと組み合わされた化合物B／化合物A対タモキシフェンおよびゴセレリンの抗腫瘍活性を評価および比較すること。

- ・ 患者の報告による健康状態および仕事上の影響における、タモキシフェンおよびゴセレリンと組み合わされた化合物B／化合物A対タモキシフェンおよびゴセレリンの影響を評価および比較すること。

- ・ 有害事象（AE）の発生率、型、強度、重症度および重篤度ならびに試験期間中の用量の中止、低減および用量強度について、閉経前のホルモン受容体陽性の局所進行性および転移性の乳がん患者において、タモキシフェンおよびゴセレリンと組み合わされた化合物B／化合物A対タモキシフェンおよびゴセレリンの安全性および耐容性を評価および比較すること。

- ・ タモキシフェンの曝露が対照群と比較可能であることを示すためのタモキシフェン自体の特徴付けに加えて、タモキシフェンおよびゴセレリンと組み合わされた経口の化合物B／化合物Aの薬物動態（PK）プロファイルの特徴を明らかにすること。

第2の目的は、無増悪生存期間（無作為化の日から最初に報告された何らかの原因による進行または死亡の日までの期間として定義される）、全奏効率（RECIST 1.1によって地域の研究者の評価に基づいた完全奏効（CR）または部分奏効（PR）の最良総合効果を有する患者の割合として定義される）、および臨床的有用率（地域の研究者の評価に基づいた、24週を超えて継続している完全奏効（CR）または部分奏効（PR）または安定（SD）の最良総合効果を有する患者の割合として定義される）に基づいて評価される。第2の目的のための分析は、無作為化されたすべての患者の最大の解析対象集団に基づく。

#### 【0137】

それぞれの患者についての最良総合効果は、以下の規則に従って全（病変）奏効の系列から決定される：（a）完全奏効（CR）=進行まで少なくとも4週間離れた少なくとも2回のCRの判定、（b）部分奏効（PR）=進行まで少なくとも4週間離れた（かつCRに該当しない）少なくとも2回のPRまたはより良好の判定、（c）安定（SD）=無作為化日後5週間を超えた（かつCRまたはPRに該当しない）少なくとも1回のSD（またはより良好）の評価、（d）進行（PD）=無作為化日の15週間後（かつCR、PRまたはSDに該当しない）および（e）UNK=他のすべての場合（すなわち、確証されたCRまたはPRに該当せず、かつSDでない、6週間より後または最初の15週以内の初期進行）。

#### 【0138】

安全性および耐容性は、以下の分析によって評価される：

- ・ Common Terminology Criteria (CTCAE), version 4.03によって評価される、グレードによる有害事象（AE）の発現率

- ・ Common Terminology Criteria (CTCAE), version 4.03によって評価される、重篤有害事象（SAE）の発現率

- ・ AEとして認定される、臨床検査結果（血液学、血液化学、脂質プロファイル、ウイルスマーカー）におけるベースラインからの変化

- ・ バイタルサインにおけるベースラインからの変化。

- ・ すべての患者に対するスクリーニングにおいて行われ、ARM2に無作為化された患者のみにおいて追跡調査される、こころとからだの質問票-9（PHQ-9）および一般性不安障害-7（GAD-7）を通した潜在的な気分変動の重症度評価。

#### 【0139】

患者の適格性は、治療開始の1から21日前の間に存在する、スクリーニング期間中に決定される。適格患者は、いかなるスクリーニング手順よりも前に、署名をした試験のイ

10

20

30

40

50

ンフォームドコンセントフォームを用意しなければならず、試験同意日に 18 歳の成人女性である必要がある。以下のスクリーニング選択基準が使用される：

- 1 . 患者は、組織学的および / または細胞学的に確認された乳がんの診断を有する
- 2 . 患者は、手術不能な局所進行性または転移性の乳がんの放射線学的または客観的なエビデンスを有する

3 . 患者は、局所的な臨床検査の承認された試験によって、陰性の免疫組織化学法 ( IHC ) 、蛍光、非蛍光発色性もしくは銀の *in situ* ハイブリダイゼーション ( それぞれ FISH / CISH / SISH ) 試験または IHC 段階が 0 、 1+ または 2+ ( IHC が 2+ の場合、陰性 SISH / FISH / CISH 試験が必要とされる ) として定義される、 ( 直前に解析された腫瘍試料に基づいた ) HER2 陰性乳がんを有する

4 . 患者は、局所的な臨床検査によって、エストロゲン受容体 ( ER ) 陽性および / またはプロゲステロン受容体 ( PgR ) 陽性の乳がんを有する

5 . 患者は、閉経前である。閉経前の状態は、以下のうちのいずれかとして定義される：

- a ) 患者は、最近 12 ヶ月以内に最終月経があった、

または

b ) 過去 3 ヶ月以内にタモキシフェン治療が行われた場合、局所的な臨床検査の定義によって、血漿エストラジオール 10 pg / ml および FSH 40 IU / l を有するか、もしくは閉経前の範囲内である、

または

c ) 化学療法誘発性の無月経の場合、局所的な臨床検査の定義によって、血漿エストラジオール 10 pg / ml および / または FSH 40 IU / l を有するか、もしくは閉経前の範囲内である。

6 . 患者は、有効な避妊法を使用することに合意したまたは妊娠する可能性がない。

7 . 患者は、転移性の設定における内分泌療法の前歴を有さない。しかし、

- ・ 3 週間未満の持続期間で内分泌療法を行い、疾患進行の疑いまたはエビデンス以外の理由で中止された患者は、適格である

・ タモキシフェンでのアジュvant 治療が可能である。この設定において、最終用量の LH - RH アゴニスト / アンタゴニストを投与された少なくとも 12 ヶ月後に、疾患再発が生じた場合のみ、 LH - RH アゴニスト / アンタゴニストの事前使用が許可される。

・ ビスホスホネート療法をすでに行っている患者は、ビスホスホネートを継続してもよい。

8 . 患者は、転移性乳がんのための 1 種の化学療法系を以前に受けている。

9 . 以前に全身療法を受けた患者については、最後の全身療法においてまたはその後に放射線学的または客観的な再発または進行のエビデンスが必要とされる

10 . 患者は、以下を有していないなければならない：

・ RECIST 1.1 による可測性判定基準を満たす、同定可能な軟組織成分を有する、 ( 溶解型または混合型 ( 溶解型 + 分芽型 ) の骨病変を含む RECIST 1.1 に従って測定可能な疾患、または

・ 測定可能な疾患の非存在下における、測定不能な溶解型または混合型 ( 溶解型 + 分芽型 ) の骨病変。

11 . 患者は、以下の臨床検査値によって定義されるように、十分な骨髄および器官の機能を有する：

- ・ 好中球絶対数 ( ANC ) 1.0 × 10<sup>9</sup> / L
- ・ 血小板 ( PLT ) 100 × 10<sup>9</sup> / L
- ・ ヘモグロビン ( Hgb ) 9 g / dL
- ・ 国際標準化比 ( INR ) 1.5
- ・ 開始のための正常範囲内 ( WNL ) のカリウム、カルシウム ( 血清アルブミンに対して補正された ) およびマグネシウム
- ・ 血清クレアチニン 1.5 × 正常値の上限 ( ULN )
- ・ アラニンアミノトランスフェラーゼ ( AST ) およびアスパラギン酸アミノトラン

10

20

30

40

50

スフェラーゼ(ALT) ULN(または、肝転移が存在する場合には $<3.0 \times ULN$ )

- ・ 総血清ビリルビン ULN(または、肝転移が存在する場合、 $<1.5 \times ULN$ ; または、CBC計数[通常の網状赤血球計数および血液塗抹標本を含む]からの正常な結果、正常な肝機能検査結果を有し、かつ診断時に原因となる他の疾患プロセスがない、非抱合型高ビリルビン血症のいくつかのエピソードがあることとして定義される、十分に報告されているジルベル症候群を有する患者において、正常範囲内の直接ビリルビンと共に総ビリルビン $<3.0 \times ULN$ [付録1を参照])

- ・ 空腹時血漿グルコース $<120\text{ mg/dL}$ または $6.7\text{ mmol/L}$
- ・ HbA1c $<8\%$

10

12. 患者は、スクリーニング時に安定であると調査者が考えているEastern Cooperative Oncology Group(ECOG)の病期2を有する。

13. 患者は、試験治療を開始する前の72時間以内に血清妊娠検査(-hCG)陰性を有する。

14. 患者は、経口薬を嚥下および保持できる

患者は、適格となるためには、すべてのスクリーニング選択基準を満たさなければならぬ。以下のスクリーニング除外基準が使用される:

1. 患者は、閉経後である。

2. 試験治療の投与期間中、有効な避妊法を使用しない限り、妊娠可能な女性(生理学的に妊娠能力があるすべての女性として定義される)。有効な避妊法には、以下が含まれる:

- ・ 完全な禁欲(対象の好みいかつ通常の生活習慣と調和しているとき。定期的な禁欲(例えば、カレンダー法、排卵法、排卵徵候体温法、排卵後法)および腔外射精は、避妊法として許容されない。

- ・ 卵管結紮をしたまたは試験治療を受ける少なくとも6週間前の卵管結紮。
- ・ 男性不妊手術(スクリーニングの少なくとも6ヶ月前)。試験上の女性の対象については、精管切除された男性パートナーがその対象の唯一のパートナーでなければならない

20

- ・ 避妊の障壁法:殺精子性の泡沫剤/ゲル/フィルム/クリーム/腔坐剤を含むコンドームまたは閉塞キャップ(ダイアフラムまたは頸部/円蓋キャップ)

30

- ・ 子宮内避妊具(IUD)または子宮内システム(IUS)の設置

経口避妊薬(OOC)、注射または埋め込みされるホルモンの方法は、避妊法の唯一の方法として許容されない。

3. 患者は、妊娠中または授乳中である。ここで、妊娠は、陽性のヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)臨床検査によって確認される、受胎後かつ妊娠終了までの女性の状態として定義される。

4. 患者は、転移性の設定において以前に内分泌治療を受けた。

5. 患者は、以前にPI3K阻害剤、AKT阻害剤、および/またはmTOR阻害剤での治療を受けた

40

6. 患者は、転移性疾患のための2種以上の化学療法系を受けた

- ・ 進行性疾患における化学療法系は、少なくとも1種の細胞毒性化学療法剤を含有する抗がんレジメンであり、進行が原因で中止された。疾患進行以外の理由で細胞毒性化学療法レジメンが中止された場合には、そのレジメンは「以前の化学療法系」としてはカウントされない

- ・ アジュバント/ネオアジュバント療法は、療法の間または療法の完了後6ヶ月(タキサンに基づく療法では12ヶ月)以内に患者が進行/再発を有した場合には、転移性/再発性の疾患のための以前の化学療法系としてカウントされることになる

7. 患者は、化合物A、化合物B、タモキシafenまたはゴセレリン酢酸塩の添加剤のいずれかに対する既知の過敏症を有する。

50

8 . 患者は、症候性の C N S 転移を有する。

・ 無症候性の C N S 転移を有する患者は、この治験に参加してもよい。患者は、エントリーの 28 日前に、C N S 転移のための以前の局所治療をすべて完了していなければならぬ（放射線療法または外科手術を含む）

9 . 患者は、併発の悪性腫瘍を有するまたは試験登録の 3 年以内に悪性腫瘍を有する（十分に治療された基底もしくは扁平上皮細胞癌腫、非黒色腫皮膚がんまたは治療上切除された子宮頸がんを除く）。

10 . 試験薬を開始する 4 週間前に広範囲の放射線療法もしくは 2 週間前に緩和のために限定された範囲の照射を受けた患者、またはこうした治療の関連副作用からグレード 1 またはより良好に回復していない患者（脱毛症を除く）。

11 . 患者は、以前の抗新生物薬療法の関連副作用からグレード 1 またはより良好に回復していない（脱毛症を除く）。

12 . 患者は、試験薬を開始する前に 14 日以内に大きな外科手術を受けたまたは大きな副作用から回復していない。

13 . コルチコステロイドの慢性投与（> 5 日間）は C Y P 3 A 4 を誘導することができるため、患者は、現在、コルチコステロイドまたは別の免疫抑制剤で増加中または慢性的な治療（> 5 日間）を受けている。

・ 以下のコルチコステロイドの使用が許可される：単回投与；局部適用（例えば、発疹）、吸入スプレー（例えば、閉塞性の気道疾患）、点眼剤または局所注射（例えば、関節内）

14 . 患者は、治療、予防またはそれ以外のために、現在、ワルファリンまたは他のクマリン由来の抗凝固剤を投与されている。ヘパリン、低分子量ヘパリン（L M W H）、またはフォンダパリヌクスでの治療が許容される。

15 . 患者は、現在、アイソザイム C Y P 3 A の中等度のまたは強力な阻害剤または誘導剤として知られている薬物での治療を受けている。患者は、治療相が開始される前に、強力な誘導剤を少なくとも 1 週間中止していく、かつ強力な阻害剤を中止していなければならない。治療相に入る前に異なる薬剤に切り替えることが許容される。C Y P 3 A 4 の強力なおよび中等度の阻害剤および誘導剤のリストについては、付録 2 の表 14 - 1 を参照されたい。

16 . 患者は、こころとからだの質問票 - 9 ( P H Q - 9 ) においてスコア 12 を有する。

17 . 患者が、P H Q - 9 質問表における、( P H Q - 9 の総スコアとは独立して)自殺の願望または念慮の潜在性に関する質問 9 に対して回答「1、2 または 3」を選択する。

18 . 患者は、全般性不安障害 - 7 ( G A D - 7 ) 気分尺度スコア 15 を有する。

19 . 患者は、過去にまたは進行中のうつ病エピソード、双極性障害（I または I I ）、強迫性障害、統合失調症の医学的に報告された病歴を有する。自殺未遂もしくは自殺念慮、または殺人念慮の履歴（例えば、自身または他者に危害を加えるリスク）または進行中の重症の人格障害を有する患者（D S M - I V によって定義される）は適格ではない。注釈：ベースラインにおいて向精神剤治療を継続中の患者については、試験薬開始前の 6 週間以内に用量およびスケジュールが修正されるべきではない。

20 . 患者は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) グレード 3 の不安症を有する。

21 . 患者は、進行中の心疾患を有するまたは以下のうちのいずれかを含む心機能不全の既往歴を有する：

- a . 試験エントリー前の 6 ヶ月以内の不安定狭心症
- b . 症候性の心膜炎
- c . 試験エントリー前の 6 ヶ月以内の報告された心筋梗塞
- d . 報告されたうつ血性心不全の病歴（New York Heart Association 機能分類 I I I ~ I V ）
- e . 報告された心筋症

10

20

30

40

50

f . 制御不能な高血圧。

22 . 患者は、多関門集積（MUGA）スキャンまたは心エコー図（ECCHO）によって決定される、左室駆出分画（LVEF）<50%を有する。

23 . 患者は、以下のうちのいずれかの心臓伝導障害を有する

a . 良性心室性期外収縮を除く心室不整脈

b . ペースメーカーを必要とする、または薬剤で制御されない、上室性および結節性の不整脈

c . ペースメーカーを必要とする伝導異常

d . 薬剤で制御されない他の心不整脈

e . 患者は、（QTcF式を使用した）スクリーニングECGにおいてQTcF>480ミリ秒を有する

24 . 患者は、現在、QT間隔を延長するまたはトルサード・ド・ポアンを誘発する既知のリスクを有する薬剤で治療を受けており、無作為化の前にその治療を中止するまたは異なる薬剤に切り替えることができない。

25 . 患者は、化合物Aまたは化合物Bの吸収を著しく変化させうるGI機能の障害またはGI疾患を有する（例えば、潰瘍性疾患、制御不能な恶心、嘔吐、下痢、吸収不良症候群、または小腸切除）。

26 . 患者は、調査者の判断で患者の臨床試験への参加を禁忌とし他のいずれかの併発している重症かつ／または制御不能な病状を有する（例えば、慢性膵炎、慢性活動性肝炎など）。

27 . 患者は、医学レジメンに対する不履行または合意に応じることができない履歴を有する。

28 . 患者は、HIV感染の既知の病歴を有する（強制的ではない検査）

29 . 患者は、他の承認されたまたは治験中の抗腫瘍剤を同時に使用している。

30 . 患者は、登録前30日以内または治験製品の5半減期以内（いずれか長いほう）に以前の治験試験に参加している。

患者は、試験の資格を得るために、いかなるスクリーニング除外基準をも満たしてはならない。

#### 【0140】

患者自身が行う臨床診療において使用するために開発されたアンケートである、PHQ-9およびGAD-7を検証する（Kroenke, J. Gen Intern. Med. 16(9):606-13 (Sept. 2001), Spitzer et al., Arch. Intern. Med. 166(10):1092-7 (May 22 2006)、およびSpitzer et al, JAMA 282(18): 1737-44 (Nov. 10, 1999)）。両方のアンケートは、スクリーニング期間中に完了されなければならない。

#### 【0141】

患者は、自発的に試験治療から離脱してもよく、または調査者の判断で除外させることもできる。患者は、死亡または妊娠の理由で試験治療から除外されなければならない。患者は、以下のうちのいずれかが生じた場合、試験から除外されうる：有害事象、追跡不能、試験治療の不履行、医師の判断、進行、プロトコール逸脱、妊娠、または無作為化失敗の発覚。

#### 【0142】

スクリーニング後、患者は、以下の3つの治療群のうちの1つへ1:1:1の比で無作為化される - ARM1 : ゴセレリン酢酸塩およびタモキシフェンと組み合わされた化合物B、ARM2 : ゴセレリン酢酸塩およびタモキシフェンと組み合わされた化合物A、ならびにARM3 : ゴセレリン酢酸塩およびタモキシフェンの組合せ。無作為化は、以下によって階層化される：(a) 肝臓および/または肺の疾患（有または無）、および(b) それまでのタモキシフェンでの治療（有または無）。無作為化が不偏性であることを保証し、患者および調査者に知られないようにするために、無作為化は、患者番号を無作為化番号に無作為に割当てるのを自動化する確証されたシステムを使用している双方向応答技術（IRT）提供者によって行われる。これらの無作為化番号は、異なる治療群にリンクさ

10

20

30

40

50

れ、これが次いで、薬剤番号にリンクされる。別の薬剤無作為化リストは販売会社によって作成され、それぞれの試験薬を含有する薬剤パックに無作為な薬剤番号が割り当てられる。約 50 ~ 70 名の患者が各試験群に登録され、好ましくは各群に約 64 名の患者である。

【 0 1 4 3 】

患者は、帰属する治療群に指定された試験薬を投与される。化合物 A は、1 日目に開始される連続投与スケジュールにおいて、1 日 1 回 100 mg の投与量で経口で投与される。化合物 B は、1 日目に開始される連続投与スケジュールにおいて、1 日 1 回 350 mg の投与量で経口で投与される。タモキシフェンは、連続投与スケジュールにおいて、1 日 1 回 200 mg の投与量で経口で投与される。ゴセレリン酢酸塩は、皮下に 3.6 mg の用量でサイクル 1 の 1 日目および 28 日毎に投与される。この試験において、1 治療サイクルは 28 日である。10

【 0 1 4 4 】

用量修正は、化合物 A および化合物 B のみについて許容される。用量修正は、タモキシフェンまたはゴセレリン酢酸塩については許容されない。それぞれの患者について、患者が化合物 A または化合物 B での治療から保留された後に最高 2 回の用量修正が許容される。化合物 A の場合、100 mg / 日の開始用量は、80 mg / 日および次いで 60 mg / 日に低減されてもよい。化合物 B の場合、350 mg / 日の開始用量は、300 mg / 日および次いで 250 mg / 日に低減されてもよい。化合物 A または化合物 B での治療が 28 日以上保留される場合、患者は永久に中止されなければならない。20

【 0 1 4 5 】

化合物 A または化合物 B の用量修正および用量中断についてのガイドラインは、以下の表（表 1 - 1）に記載されている：

【 0 1 4 6 】

【表1-1】

最悪の毒性(CTCAE 4.03 グレード)**	化合物 B/化合物 A についての用量修正
<b>血液学</b>	
<b>好中球減少症(ANC)</b>	
グレード 1( $ANC < LLN \sim 1.5 \times 10^9/L$ )	用量レベルを維持する
グレード 2( $ANC < 1.5 \sim 1.0 \times 10^9/L$ )	
グレード 3( $ANC < 1.0 \sim 0.5 \times 10^9/L$ )	$\leq$ グレード 1 に解消されるまで用量を控え、その後: $\leq$ 7 日間で解消された場合、その後、用量レベルを維持する
グレード 4( $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ )	$>$ 7 日間で解消された場合、その後、↓1 用量レベル
発熱性好中球減少症 ( $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ 、 $\geq 38.3^\circ C$ の単一温度または $\geq 38^\circ C$ の維持された温度で 1 時間を超える間)	解消されるまで用量を控え、その後、↓1 用量レベル
<b>血小板減少症</b>	
グレード 1( $PLT < LLN \sim 75 \times 10^9/L$ )	用量レベルを維持する
グレード 2( $PLT < 75 \sim 50 \times 10^9/L$ )	
グレード 3( $PLT < 50 \sim 25 \times 10^9/L$ )	$\leq$ グレード 1 に解消されるまで用量を控え、その後: $\leq$ 7 日間で解消された場合、その後、用量レベルを維持する $>$ 7 日間で解消された場合、その後、↓1 用量レベル
グレード 4( $PLT < 25 \times 10^9/L$ )	$\leq$ グレード 1 に解消されるまで用量を控え、その後、 ↓1 用量レベル
<b>腎臓</b>	
<b>血清クレアチニン</b>	
$< 2 \times ULN$	用量レベルを維持する
$2 \sim 3 \times ULN$	$\leq$ グレード 1 に解消されるまで用量を控え、その後: $\leq$ 7 日間で解消された場合、その後、用量レベルを維持する $>$ 7 日間で解消された場合、その後、↓1 用量レベル
グレード 3( $> 3.0 \sim 6.0 \times ULN$ )	患者を化合物 B/化合物 A から永久に中止させる
グレード 4( $> 6.0 \times ULN$ )	患者を化合物 B/化合物 A から永久に中止させる
<b>肝臓</b>	
<b>ビリルビン</b>	
(*ジルベル症候群を有する患者についてこれらの用量修正は直接ビリルビンのみにおける変化に適用される)	
ベースラインと同じグレード(すなわち、グレード0または肝臓転移がある場合グレード1)	プロトコールごとに LFT*をモニターしながら用量レベルを維持する
ベースライングレード0から $> 1.5 \text{ U LN}$ までまたはベースライングレード1からグレード2までの上昇	↓1 用量レベル

10

20

30

40

50

【 0 1 4 7 】

【表 1 - 2 】

ベースラインから2グレードの上昇 (ベースライングレード0からグレード2またはベースライングレード1からグレード3まで)	グレード1以下に解消されるまで用量を控え、その後、↓1用量レベル ≤28日間で回復しない場合、永久に中止させる
グレード 4(>20.0 × ULN)	化合物 B/化合物 A を永久に中止する

**ビリルビン上昇>2ULNのないASTまたはALT**

注釈:混同している因子および/または、併用薬、感染、肝胆道系障害、閉塞、肝転移などのような、トランスアミナーゼ増加の他の原因是、用量の中止/低減前に除外されるべきである

10

グレード 1(>ULN~3.0 × ULN)	プロトコールごとに LFT*をモニターしながら用量レベルを維持する
>2.0 × ULNへの総ビリルビン上昇のないグレード 2(>3.0~5.0 × ULN)	≤グレード 1に解消されるまで用量を控え、その後、≤7日間で解消された場合、その後、用量レベルを維持する >7日間で解消された場合、その後、↓1用量レベル
>2.0 × ULNへの総ビリルビン上昇のないグレード 3(>5.0~20.0 × ULN)	≤グレード 1に解消されるまで用量を控え、その後、≤7日間で解消された場合、その後、用量レベルを維持する >7日間で解消された場合、その後、↓1用量レベル
>2.0 × ULNへのビリルビン上昇のないグレード 4(>20.0 × ULN)	≤グレード 1に解消されるまで用量を控え、その後、↓1用量レベル

**AST または ALT および併発のビリルビン**

AST または ALT>3.0 × ULN および 総ビリルビン>2.0 × ULN	化合物 B/化合物 A を永久に中止する
---	----------------------

\*(LFTには、アルブミン、ALT、AST、総ビリルビン(総ビリルビン>2.0 × ULNの場合に分別される)、アルカリホスファターゼ(アルカリホスファターゼがグレード2以上である場合に分別される)およびGGTが含まれる)

30

**肝毒性モニタリング**(\*ジルベル症候群を有する患者について:総ビリルビンおよび直接ビリルビンは、モニタリングされなければならず、強化されたモニタリングは、直接ビリルビンにおける変化のみに適用される;モニタリングには、以下の LFT が含まれる:アルブミン、ALT、AST、総ビリルビン(総ビリルビン>2.0 × ULNの場合に分別される)、アルカリホスファターゼ(アルカリホスファターゼがグレード2以上である場合に分別される)およびGGT):

**サイクル 1 および 2:**隔週(訪問スケジュールがより高頻度のモニタリングを可能にする場合、これは考慮されるべきである)または臨床的に必要とされる場合にはより頻繁に、特に、境界線上の許容される AST/ALT/ビリルビン\*値を有する患者

**サイクル 3 およびその先:**月 1 回または臨床的に必要とされる場合にはより頻繁に

ALT/AST/ビリルビン\*上昇≥グレード 2 のいずれの発症の場合においても、肝機能検査は、≤グレード 1 に解消されるまで、週 1 回または臨床的に必要とされる場合にはより頻繁にモニターされなければならない

40

ALT/AST/ビリルビン\*上昇≥グレード 3 のいずれの発症の場合においても、肝機能検査は、≤グレード 1 に解消されるまで、週 1 回または臨床的に必要とされる場合にはより頻繁にモニターされなければならない;この後、モニタリングは、治験薬での治療の終わりまで、隔週または臨床的に必要とされる場合にはより頻繁に継続されるべきである。

治験治療を中止した患者は、≤グレード 1 または安定(4週間にわたって CTCAE グレードの変化なし)に解消されるまで、LFT\*を含め、週 1 回または臨床的に必要とされる場合にはより頻繁にモニターされなければならない。

50

【 0 1 4 8 】

【 表 1 - 3 】

内分泌/代謝	
空腹時血漿グルコース(FPG)	
グレード 1(>ULN~160mg/dL)[>ULN~8.9mmol/L]	<p>用量レベルを維持し、毎週 FPG を確認する</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・調査者の判断によって適切な抗糖尿病治療で薬物療法を開始または強化する</li> <li>・試験期間中の(米国糖尿病協会によって提供されているもののような)糖尿病の管理のための地域および/または機関の基準による食事ガイドラインに従うように患者に指導する</li> <li>・メトホルミンなどの経口抗高血糖療法の使用を考慮する(または既存の薬物療法を強化する)</li> <li>・少なくとも週 1 回、8 週間 FPG を確認し、その後、少なくとも 2 週に 1 回確認を継続する</li> </ul>
グレード 2(>160~250mg/dL)[>8.9~13.9mmol/L]	<p>・高血糖の徵候または症状(例えば、精神状態の変化、過度の渴き、多尿)の場合、直ちに化合物 B/化合物 A を控え、グレード 3 高血糖について管理する(下記参照)</p> <p>・無症候性の場合、用量を維持し、24 時間以内に FPG を再確認する。グレードが悪化するまたは良くなる場合、その後、特定のグレードの推奨に従う。</p> <p>FPG がグレード 2 のままである場合:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・用量レベルを維持し、FPG が≤グレード 1 に解消されるまで少なくとも週 1 回 FPG をモニターする</li> <li>・メトホルミンなどの適切な抗糖尿病治療で薬物療法を開始または強化する;数日後に改善がない場合には、第 2 の経口剤を追加することを考慮する</li> <li>・試験期間中の(米国糖尿病協会によって提供されているもののような)糖尿病の管理のための地域および/または機関の基準による食事ガイドラインに従うように患者に指導する</li> <li>・適切な抗糖尿病治療の開始後 14 日間以内に FPG が≤グレード 1 に解消されない場合、化合物 B/化合物 A を 1 用量レベルだけ低減する</li> <li>・抗糖尿病治療を継続し、少なくとも週 1 回、8 週間 FPG を確認し、その後、少なくとも 2 週に 1 回確認を継続する</li> </ul>

【 0 1 4 9 】

【表1-4】

グレード3(>250~500mg/dL)[>13.9~27.8mmol/L]	直ちに化合物B/化合物Aを控え、適切な抗糖尿病治療で薬物療法を開始または強化し、24時間以内にFPGを再確認する。
	グレードが悪化するまたは良くなる場合、その後、特定のグレードの推奨に従う。
	FPGがグレード3のままである場合:
	臨床的に適切なように、静脈内水分補給および、電解質/ケトアシドーシス/高浸透圧性の乱れに対する介入を行う
	化合物B/化合物Aを控えるのを継続し、FPGが≤グレード1に解消されるまで少なくとも週2回FPGをモニターする
	FPGが7日間以内で≤グレード1に解消された場合、その後、化合物B/化合物Aを再開し、↓1用量レベル
	FPGが7日間を超えてグレード1より高い重症度のままである場合、その後、患者を化合物B/化合物Aから中止させる
	必要に応じて抗糖尿病治療を開始または継続する試験期間中の(米国糖尿病協会によって提供されているもののような)糖尿病の管理のための地域および/または機関の基準による食事ガイドラインに従うように患者に指導する
	メトホルミンなどの経口抗高血糖療法の使用を考慮する
	少なくとも週1回、8週間FPGを確認し、その後、少なくとも2週に1回確認を継続する
	高血糖の徵候/症状(例えば、精神状態の変化、過度の渴き、多尿)、または血中もしくは尿中のケトンの存在を伴う、非空腹時血漿グルコース>250~500mg/dL(>13.9~27.8mmol/L)の場合には、化合物B/化合物Aを控え、グレード3空腹時血漿グルコース(FPG)の管理のための指針に従う

10

20

30

【0150】

【表1-5】

<p>グレード4(&gt;500mg/dL)[<math>\geq 27.8\text{mmol/L}</math>]</p>	<p>直ちに化合物B/化合物Aを控え、適切な抗糖尿病治療で薬物療法を開始または強化し、24時間以内に再確認する。</p> <p>グレードが良くなる場合、その後、特定のグレードの推奨に従う。</p> <p>FPGがグレード4で確認される場合:</p> <p>臨床的に適切なように、静脈内水分補給および、電解質/ケトアシドーシス/高浸透圧性の乱れに対する介入を行い、</p> <p>患者を化合物B/化合物Aから中止させ、</p> <p>試験期間中の(米国糖尿病協会によって提供されているもののような)糖尿病の管理のための地域および/または機関の基準による食事ガイドラインに従うように患者に指導し、</p> <p>メトホルミンなどの経口抗高血糖療法の使用を考慮する</p> <p>少なくとも週1回、8週間FPGを確認し、臨床的に必要とされる場合、その後、少なくとも2週に1回確認を継続する</p> <p>高血糖の徴候/症状(例えば、精神状態の変化、過度の渴き、多尿)、または血中もしくは尿中のケトンの存在を伴う、非空腹時血漿グルコース &gt;500mg/dL(&gt;27.8mmol/L)の場合には、化合物B/化合物Aを中止し、グレード4空腹時血漿グルコース(FPG)の管理のための指針に従う。</p>
<b>心臓</b>	
<b>心臓-左室収縮機能障害</b>	
<p>無症候性、 安静時駆出分画40~50%; またはベースラインから10~20%低下</p>	<p>用量レベルを維持し、注意しながら化合物B/化合物Aを継続する</p> <p>4週間以内でまたは臨床的に適切なようにLVEFを繰り返す</p>
<p>症候性、 介入に応答する、 駆出分画20~39% またはベースラインから&gt;20%低下</p>	<p>(以下に定義されるように)解消*されるまで化合物B/化合物Aを控え、その後、↓1用量レベル LVEF測定を繰り返し、28日間以内で解消*されない場合、患者を化合物A治療から永久に中止させる</p>
<p>難治性のまたは十分に制御されていない、 駆出分画&lt;20%</p>	<p>患者を化合物B/化合物Aから永久に中止させる</p>
<p>*患者が無症候性であり、ベースラインから安静時駆出分画<math>\geq 40\%</math>および<math>\leq 20\%</math>の低下を有するときに、事象は解消されたとみなされる。</p>	

【0151】

【表1-6】

<b>心臓-QTc 延長</b>	
少なくとも 2 つの別々の ECG 上にベースラインから QTcF>500ms(≥グレード 3)または>60ms の変化	<p><b>1回目の発症:</b> 化合物 B/化合物 A を控える 血清のカリウムおよびマグネシウムの分析を行い、正常の下限値未満であれば、補助剤で正常範囲内に補正する。 併用の薬剤使用を再検討しなければならない。 ベースラインから&gt;500ms または&gt;60ms の最初の QTcF の 1 時間以内で繰り返し ECG を行う QTcF がベースラインから&gt;500ms または&gt;60ms の域を出ない場合、臨床的に必要とされているように、しかし、QTcF が&lt;480ms に戻るまで少なくとも 1 日 1 回、ECG を繰り返す。心臓病専門医の加入を求める。 一度 QTcF 延長が解消されれば、化合物 B/化合物 A は 1 レベル低い用量で再開されうる</p> <p><b>2回目の発症:</b> 患者を化合物 B/化合物 A から永久に中断する</p>
	10
<b>他の心事象</b>	
グレード 1 または 2	用量レベルを維持する
グレード 3	≤グレード 1 に解消されるまで用量を控え、その後、↓1 用量レベル
グレード 4	患者を化合物 B/化合物 A から永久に中止させる
その他	
<b>気分変動</b>	
グレード 1*	用量レベルを維持する 調査者の判断で精神医学的診察を考慮し、最適な管理を導入する
グレード 2*	≤グレード 1 またはベースライン状態に解消されるまで用量を控える 調査者の判断で精神医学的診察を考慮し、最適な管理を導入する 第 1 の事象: 状態がグレード ≤1 にまたはベースライン状態に解消された場合、共投薬を継続し、その後、用量レベルを維持する 第 2 の事象およびさらなる事象: 状態がグレード ≤1 にまたはベースライン状態に解消された場合、共投薬を継続し、その後、↓1 用量レベル
グレード 3*	≤グレード 1 またはベースライン状態に解消されるまで用量を控える 精神医学的診察が必要とされ、最適な管理を導入する 状態がグレード ≤1 にまたはベースライン状態に解消された場合、共投薬を継続し、その後、↓1 用量レベル
	30
	40

【 0 1 5 2 】

【 表 1 - 7 】

グレード 4*	患者を化合物 B/化合物 A から永久に中止させる 精神医学的診察が必要とされ、最適な管理を導入する
<b>*注釈:</b> Arm2(化合物 A)に無作為化された患者では、すべてのグレードについて、PHQ-9 における質問 9 が(「1」、「2」、または「3」を選択することによって示されるような)陽性反応を有する場合、試験薬物を控え、総アンケートスコアまたは CTCAE グレード評価に関係なく、試験薬物を中断するべきかまたは永久に中止するべきかどうかを確認するために、患者を精神医学的相談にゆだねる	
<b>発疹</b>	
グレード 1	用量レベルを維持する。適切な皮膚毒性療法(抗ヒスタミン剤、局部コルチコステロイドなど)を開始することを考慮する
グレード 2	1回目の発症: グレード $\leq 1$ に解消されるまで用量を控え、その後: $\leq 2$ 週間で解消された場合、用量レベルを維持する。 2週間を超えて解消された場合、 $\downarrow 1$ 用量レベル。 2回目の発症: $\downarrow 1$ 用量レベル。 適切な皮膚毒性療法(抗ヒスタミン剤、局部コルチコステロイドなど)を開始/強化する
グレード 3	1回目の発症: CTCAE グレード $\leq 1$ に解消されるまで用量を控える; その後、 $\downarrow 1$ 用量レベル。 2回目の発症: 患者を化合物 B/化合物 A から永久に中止させる。皮膚の発疹が容易に管理可能である場合、調査者の判断により低用量レベルの再導入が考慮される。 調査者の判断により、臨床的に適切な場合には、(局所的な組織病理学評価のために、影響を受けた皮膚領域および影響を受けていない皮膚領域の両方から)対での皮膚生検が得られる。
グレード 4	患者を化合物 B/化合物 A から永久に中止させる
<b>疲労(無力)</b>	
グレード 1 または 2	用量レベルを維持する
グレード 3	$\leq$ グレード 1 に解消されるまで用量を控え、その後: $\leq 7$ 日間で解消された場合、用量レベルを維持する $>7$ 日間で解消された場合、 $\downarrow 1$ 用量レベル
グレード 4	患者を化合物 B/化合物 A から永久に中止させる

【 0 1 5 3 】

10

20

30

40

【表1-8】

<b>肺臓炎</b>	表1-2を参照されたい
<b>他の非血液学的有害事象</b>	
グレード1または2	用量レベルを維持する
グレード3	≤グレード1に解消されるまで用量を控え、その後、↓1用量レベル
グレード4	患者を化合物B/化合物Aから永久に中止させる 注釈:最適な制吐剤で嘔吐または恶心を制御できない場合のみ、≥グレード3嘔吐またはグレード3恶心のために用量を控える
<b>口内炎/口腔粘膜炎</b>	
グレード1/耐容性のグレード2	用量レベルを維持する。 非アルコール性または塩水の洗口剤
非耐容性のグレード2またはグレード3	1回目の発症:≤G1まで停止し、↓1用量レベル(口内炎が最適な管理で容易に管理可能である場合、調査者の判断で同レベルでの再導入が考慮されうる)。 2回目の発症:≤G1まで停止し、↓1用量レベル。
グレード4	患者を化合物B/化合物Aから永久に中止させる
**Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03。	

肺臓炎の場合は、以下のガイドラインに従う：

【0154】

【表2】

最悪のグレード 肺臓炎	必要な臨床検査	肺臓炎の管理	化合物B/化合物A用量調整
グレード1 肺臓炎	肺野条件での CT スキャン。 正常範囲内に戻るまで少なくとも 8 週おきに繰り返す。	特定の療法は必要とされない	化合物B/化合物A用量の100%を投与する。
グレード2	肺野条件での CT スキャン。 肺機能を考慮する試験には以下が含まれる:肺活量測定、DLCO、および安静室内気酸素飽和度。正常範囲内に戻るまで少なくとも 8 週おきに繰り返す。生検での気管支鏡検査および/または BAL を考慮する。	症候性のみ。 症状が問題となる場合、コルチコステロイドを考慮する。	<グレード1に回復するまで 1 用量レベルだけ化合物B/化合物A用量を低減する。症状が問題となる場合、試験治療は中断されてもよい。患者は、28 日以内に<グレード1に回復することができない場合、試験治療を中止することになる。
グレード3	肺野条件での CT スキャン 肺機能試験には以下が含まれる:肺活量測定、DLCO、および安静室内気酸素飽和度。正常範囲内に戻るまで少なくとも 6 週おきに繰り返す。生検での気管支鏡検査および/または BAL が推奨される。	感染性の起源が除外される場合、コルチコステロイドを考慮する。医学的に必要とされているよう、次第に低減させる。	<グレード1に回復するまで化合物B/化合物Aでの治療を停止する。臨床的有用性のエビデンスがある場合、(1 レベルだけ)低減された用量で 28 日以内に試験治療を再開してもよい。
グレード4	肺野条件での CT スキャンおよび必要とされる肺機能試験には、可能であれば、以下が含まれる:肺活量測定、DLCO、および安静室内気酸素飽和度。正常範囲内に戻るまで少なくとも 6 週おきに繰り返す。生検での気管支鏡検査および/または BAL が可能であれば推奨される。	感染性の起源が除外される場合、コルチコステロイドを考慮する。医学的に必要とされているよう、次第に低減させる。	化合物B/化合物Aでの治療を中止する

【0155】

すべての用量修正、中断または中止は、NCI Clinical Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE version 4.03) によって分類されるような前述の最悪の毒性に基づく。治療サイクル期間中、一旦用量が低減されると、その後のいずれのサイクル期間中にも再漸増は許可されない。毒性以外の原因でいずれかの薬物の投与が中断された場合には、同一用量で治療を再開することができる。表1-1に記載されていない許容されない毒

10

20

30

40

50

性によっていずれかの薬物の投与が中断された場合には、他に明記されていない限り、毒性が C T C A E グレード 1 まで解消されれば同一用量で治療を再開することができる。後の治療は、(高血糖の場合を除き)より低用量で再開され、同じ毒性が同じ重症度で繰り返される場合には、その後、次の治療再開は、持続期間にかかわらずより低用量で再開されなければならない。

#### 【 0 1 5 6 】

薬物用量の安全性および耐容性を確認するために、A R M 1 と A R M 2 において 2 サイクルの治療を完了した患者の第 1 のコホートにおいて、潜在的な D L T および完全な P K 分析のための厳しいモニタリングが行われる。最初の 6 患者コホートにおいて 2 名以上の患者が C L T を経験すると、後続の患者に対する開始用量は、化合物 A については 8 0 m g / 日および化合物 B については 3 0 0 m g / 日になる。10

#### 【 0 1 5 7 】

患者は、疾患進行、許容されない毒性または患者の離脱が生じるまで試験治療を継続する。比較効力および安全性評価は、A R M 1 と A R M 3 との間および A R M 2 と A R M 3 との間で行われる。A R M 1 と A R M 2 との間で直接的な比較は行われていない。

#### 【 0 1 5 8 】

効力を評価するために、腫瘍評価は、他に明記されていない限り、R E C I S T ガイドライン (RECIST Version 1.1) に従って局所的に決定される。以下の放射線学的および臨床的な評価が行われる：

- ・ スクリーニングおよびそれぞれのその後の腫瘍評価における、胸部、腹部および骨盤のコンピューター断層撮影 (C T) または磁気共鳴画像法 (M R I)。20

- ・ 好ましい放射線学的技術は、静脈内 (i . v .) 造影での C T である。患者が C T 造影剤に対して禁忌症を有することがわかっている場合または治験期間中に禁忌症を発症する場合には、胸部の単純 C T に加えて (可能であれば) 腹部および骨盤の造影剤増強 M R I を行うべきである。

- ・ 組織のガイドラインに従った骨病変のためのスクリーニングにおける全身骨スキャン (例えば、T c - 9 9 骨スキャン、全身骨 M R I または、フッ化ナトリウム陽電子放出断層撮影 (N a F P E T))。

- ・ こうしたスキャンが治療の開始前の 4 週間以内で患者の通常の検査の間にすでに行われていた場合、このスキャンは、この試験のためのスクリーニングスキャンとしてみなされうる。スクリーニング後、臨床的に必要でない限り、スキャンを繰り返す必要はない。必要とされる場合には、スクリーニングにおけるものと同じ方法を使用すべきである。

- ・ 胸部、腹部または骨盤の C T (または M R I) において可視化されない、スクリーニング骨スキャンで同定されるすべての骨格病変の局所的な C T、M R I または X 線は、スクリーニング時およびそれぞれのその後の各腫瘍評価時に行われなければならない。

- ・ 脳転移が存在しているまたは疑われる場合、スクリーニングにおける脳の C T または M R I スキャン、スクリーニングで脳病変が同定された場合、その後の腫瘍評価において脳の C T または M R I は継続されることになる。

- ・ スクリーニングで皮膚病変が存在する場合、カラー写真 (定規付き)
- ・ 皮膚のカラー写真是、スクリーニングで撮影されたいずれの病変に対しても、その後の腫瘍評価において継続しなければならない。

- ・ スクリーニングおよびその後の腫瘍評価において、疾患の他のいかなる部位の C T または M R I も、上記に挙げられているいかなる画像 (例えば、頸部) によっても取り込まれない。腫瘍病変を測定するために、超音波を使用するべきではない。

腫瘍は、無作為化から 2 4 週まで 8 週おき、その後、治療終了 (± 7 日間) まで 1 2 週おきに評価される。

#### 【 0 1 5 9 】

安全性は、毎回の訪問時に、理学的検査、バイタルサイン、病期評価、E C G、心臓画像、肺機能、血液学および生化学の臨床検査評価 (グルコースモニタリングおよび患者が40

10

20

30

40

50

自己評価した気分尺度の評価を含む)ならびにすべての重篤および非重篤な有害事象を評価することによってモニターされる。

【0160】

治療訪問の終了のために戻ることを拒否する人を含む、試験治療を中止するすべての患者は、安全性評価(すなわち、有害事象および/または重篤有害事象、併用薬の評価)のために、試験治療の最終用量後28日間連絡をとられる。有害事象(臨床検査値異常を含む)が原因で治療が中断または永久に中止される患者は、最初に起こる回復または事象の安定化まで追跡調査される。

【0161】

治療の効力、安全性および耐容性は、中間時点(例えば、ARM1およびARM2に登録された最初の6名の患者による最初の2サイクルの治療の完了)または試験完了時のいずれで評価されてもよいことが理解される。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IB2015/050260									
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K38/09 A61K45/06 A61K31/138 A61K31/4439 A61K31/4535 A61K31/5377 A61P35/00											
ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE											
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 2011/130342 A1 (INCYTE CORP [US]; COMBS ANDREW P [US]; SPARKS RICHARD B [US]; YUE EDDY) 20 October 2011 (2011-10-20) page 50, lines 6-27 page 51, lines 16-28 page 2, line 23 - page 3, line 20 -----</td> <td style="padding: 2px;">1-16</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2013/142245 A1 (SLOAN KETTERING INST CANCER [US]) 26 September 2013 (2013-09-26) paragraph [0077]; claims 9,16-17 ----- -/-</td> <td style="padding: 2px;">1-16 -/-</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	WO 2011/130342 A1 (INCYTE CORP [US]; COMBS ANDREW P [US]; SPARKS RICHARD B [US]; YUE EDDY) 20 October 2011 (2011-10-20) page 50, lines 6-27 page 51, lines 16-28 page 2, line 23 - page 3, line 20 -----	1-16	X	WO 2013/142245 A1 (SLOAN KETTERING INST CANCER [US]) 26 September 2013 (2013-09-26) paragraph [0077]; claims 9,16-17 ----- -/-	1-16 -/-
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	WO 2011/130342 A1 (INCYTE CORP [US]; COMBS ANDREW P [US]; SPARKS RICHARD B [US]; YUE EDDY) 20 October 2011 (2011-10-20) page 50, lines 6-27 page 51, lines 16-28 page 2, line 23 - page 3, line 20 -----	1-16									
X	WO 2013/142245 A1 (SLOAN KETTERING INST CANCER [US]) 26 September 2013 (2013-09-26) paragraph [0077]; claims 9,16-17 ----- -/-	1-16 -/-									
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.											
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed											
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search  27 February 2015	Date of mailing of the international search report  09/03/2015										
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Tardi, Christine										

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2015/050260
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>CRISTIAN MASSACESI ET AL: "Challenges in the clinical development of PI3K inhibitors", ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, vol. 1280, no. 1, 1 March 2013 (2013-03-01), pages 19-23, XP055089169, ISSN: 0077-8923, DOI: 10.1111/nyas.12060 abstract page 19, column 1, paragraph 1 page 20, column 1, paragraph 3 - page 21, column 1, paragraph 1 page 21, column 2, paragraph 3</p> <p>-----</p>	1-16
A	<p>TODD W MILLER ET AL: "ER[alpha]-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer", CANCER DISCOVERY, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 1, no. 4, 1 September 2011 (2011-09-01), pages 338-351, XP002683182, ISSN: 2159-8274, DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0101 [retrieved on 2011-07-20] the whole document</p> <p>-----</p>	1-16
A	<p>Gayathri Nagaraj ET AL: "A phase I study of BKM120, a novel oral selective phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibitor, in combination with fulvestrant in postmenopausal women with estrogen receptor positive metastatic breast cancer.", J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr TPS664), 1 January 2012 (2012-01-01), XP055163484, Retrieved from the Internet: URL:<a href="http://meetinglibrary.asco.org/print/564510">http://meetinglibrary.asco.org/print/564510</a> [retrieved on 2015-01-20] the whole document</p> <p>-----</p> <p>-/-</p>	1-16
1		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2015/050260
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	S.-M. MAIRA ET AL: "Identification and Characterization of NVP-BKM120, an Orally Available Pan-Class I PI3-Kinase Inhibitor", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 11, no. 2, 1 February 2012 (2012-02-01), pages 317-328, XP055043550, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0474 the whole document -----	1-16
A	D Juric ET AL: "Phase I study of BYL719, an alpha-specific PI3K inhibitor, in patients with PIK3CA mutant advanced solid tumors: preliminary efficacy and safety in patients with PIK3CA mutant ER-positive (ER+) metastatic breast cancer (MBC)", Cancer Research: December 15, 2012; Volume 72, Issue 24, Supplement 3, Abstract nr P6-10-07, 15 December 2012 (2012-12-15), XP055122102, DOI: 10.1158/0008-5472.SABCS12-P6-10-07 Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/P6-10-07">http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/P6-10-07</a> [retrieved on 2014-06-06] the whole document -----	1-16

1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. <b>PCT/IB2015/050260</b>
---

**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.: **17, 18**  
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:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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:

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

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

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

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

**Remark on Protest**

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

International Application No. PCT/ IB2015/ 050260

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

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 17, 18

Claims 17 and 18 relate to presentation of informations and were not searched in accordance with Rule 39.1(v) PCT.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/IB2015/050260

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2011130342	A1 20-10-2011	AR 081823	A1	24-10-2012
		CA 2796311	A1	20-10-2011
		EP 2558463	A1	20-02-2013
		JP 2013523889	A	17-06-2013
		US 2011281884	A1	17-11-2011
		WO 2011130342	A1	20-10-2011
-----	-----	-----	-----	-----
WO 2013142245	A1 26-09-2013	AU 2013235479	A1	02-10-2014
		CA 2867700	A1	26-09-2013
		EP 2827903	A1	28-01-2015
		US 2015023954	A1	22-01-2015
		WO 2013142245	A1	26-09-2013
-----	-----	-----	-----	-----

## 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 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/06
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 K 31/138	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 K 31/565	(2006.01)	A 6 1 K 31/138
A 6 1 K 31/4535	(2006.01)	A 6 1 K 31/565
A 6 1 K 38/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/4535 A 6 1 K 37/02

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

(72)発明者 ヒラワット , サミット

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07936 - 1080 , イースト ハノーバー , ワン ヘルス プラザ , ノバルティス ファーマシューティカルズ コーポレイション内

(72)発明者 マサケシ , クリストイアン

フランス国 エフ - 92506 リュイル - マルメゾン , ボワット ポスタル 308 , ノバルティス ファーマ エス . アー . エス . 内

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA03 AA19 AA22 AA23 BA01 BA09 BA17 BA23 BA44  
MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA60 NA05 NA14  
ZB261 ZB271 ZC201 ZC751  
4C086 AA01 AA02 BC21 BC73 BC82 DA09 GA04 GA07 GA08 GA10  
GA12 GA16 MA02 MA03 MA04 MA07 MA10 NA05 NA14 ZB26  
ZB27 ZC20 ZC75  
4C206 AA01 AA02 FA23 KA01 MA02 MA03 MA04 MA11 MA14 MA21  
NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75