

(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2018-535997

(P2018-535997A)

(43) 公表日 平成30年12月6日 (2018. 12. 6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395	N
<b>A 6 1 K 31/517 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/517	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-528592 (P2018-528592)  
 (86) (22) 出願日 平成28年11月30日 (2016. 11. 30)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年7月30日 (2018. 7. 30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/057208  
 (87) 国際公開番号 W02017/093905  
 (87) 国際公開日 平成29年6月8日 (2017. 6. 8)  
 (31) 優先権主張番号 62/262, 620  
 (32) 優先日 平成27年12月3日 (2015. 12. 3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

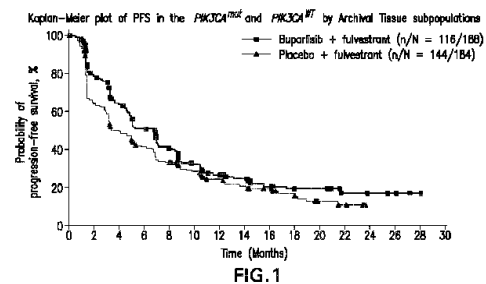
(71) 出願人 504389991  
 ノバルティス アーゲー  
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ  
 3 5  
 (74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100095360  
 弁理士 片山 英二  
 (74) 代理人 100120134  
 弁理士 大森 規雄  
 (74) 代理人 100186897  
 弁理士 平川 さやか  
 (74) 代理人 100104282  
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 c t DNAにP I K 3 C A変異を有するために事前選択された患者におけるP I 3 K阻害剤を用いた癌の処置

## (57) 【要約】

本発明は、部分的には、癌を有する患者から得られた血液または血清試料中のP I 3 Kの変異の存在または非存在をアッセイすることに基づく、選択的癌処置レジームを対象とする。癌は、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 - イルアミンもしくはその塩酸塩、または ( 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 ) で処置される。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

癌を有する患者を処置する方法であって、前記患者がその循環腫瘍 DNA ( c t DNA ) に P I K 3 C A 変異を有すると判定されたことに基づいて、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに ( 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 ) からなる群から選択される治療有効量の P I 3 K 阻害剤を前記患者に投与することを含む方法。

## 【請求項 2】

癌を有する患者を処置する方法であって、  
前記患者がその c t DNA に P I K 3 C A 変異を有すると判定されたことに基づいて、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに ( 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 ) からなる群から選択される治療有効量の P I 3 K 阻害剤を前記患者に投与すること、または

前記患者がその c t DNA に P I K 3 C A 変異を有すると判定されていないことに基づいて、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに ( 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 ) からなる群から選択される P I 3 K 阻害剤以外の治療有効量の治療薬を前記患者に投与すること  
のいずれかを含む方法。

## 【請求項 3】

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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに ( 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 ) からなる群から選択される P I 3 K 阻害剤以外の前記治療薬が、フルベストラント、トラスツズマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、パクリタキセル、エベロリムス、メトトレキサート、フルオロウラシル、アナストロゾール、エキセメスタン、カペシタビン、シクロホスファミド、レトロゾール、トレミフェン、ゲムシタビン塩酸塩、ゴセレリン酢酸塩、パルボシクリブ、酢酸メゲストロール、タモキシフェン、パルボシクリブ、ペルツズマブ、またはビンブラスチン、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記 P I 3 K 阻害剤が、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 - イルアミンまたはその塩酸塩である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記 P I 3 K 阻害剤が、( 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 ) である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記癌が、肺および気管支癌、前立腺癌、乳癌、膵臓癌、結腸および直腸癌、甲状腺癌、肝臓および肝内胆管癌、肝細胞癌、胃癌、神経膠腫 / 神経膠芽腫、子宮内膜癌、黒色腫

10

20

30

40

50

、腎臓および腎盂癌、膀胱癌、子宮体部癌、子宮頸部癌、卵巣癌、頭頸部癌、多発性骨髄腫、食道癌、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、脳癌、口腔および咽頭癌、喉頭癌、小腸癌、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、ならびに絨毛結腸腺腫から選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記癌が、乳癌および頭頸部癌から選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記癌が乳癌である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

癌を有する患者を、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに (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 - 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) からなる群から選択される P I 3 K 阻害剤で処置する方法であって、

前記患者がその循環腫瘍 DNA ( c t DNA ) に P I K 3 C A 変異を有すると判定されたことに基づいて、前記 P I 3 K 阻害剤での処置のために前記患者を選択することと、

その後、治療有効量の前記 P I 3 K 阻害剤を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項 10】

癌を有する患者を、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに (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 - 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) からなる群から選択される P I 3 K 阻害剤で処置する方法であって、

a) 乳癌を有する前記患者の c t DNA を含む血液または血漿試料を、c t DNA における P I K 3 C A 変異の存在についてアッセイすることと、

b) 患者が P I K 3 C A 変異を有すると判定されたことに基づいて、治療有効量の前記 P I 3 K 阻害剤を前記患者に投与することを含む方法。

【請求項 11】

前記 P I K 3 C A 変異が、P I K 3 C A 遺伝子のエクソン 1、2、5、7、9、および / または 20 における変異を含む、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記 P I K 3 C A 変異が、次の変異、R 2 6 3 Q、R 2 7 7 W、R 2 7 8 W、K 3 3 1 E、K 3 3 3 N、K 3 3 3 N、G 3 5 3 D、E 1 0 9 3 K、C 1 2 5 8 R、E 1 6 2 4 K、E 1 6 3 3 K、E 1 6 3 4 G、Q 1 6 3 6 K、H 3 1 4 0 K、H 3 1 4 0 R、H 3 1 4 0 L、および / または H 3 1 3 9 Y のうちの 1 つまたは複数を含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

c t DNA における前記 P I 3 K C A 変異の存在が、ポリメラーゼ連鎖反応 ( P C R )、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 ( R T - P C R )、T a q M a n に基づくアッセイ、直接配列決定、または B e a m i n g からなる群から選択される技術によって検出される、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記 P I 3 K 阻害剤が、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 - イルアミンまたはその塩酸塩である、請求項 9 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 15】

前記 P I 3 K 阻害剤が、(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 ) である、請求項 9 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記投与ステップが、前記患者 1 人当たり約 60 mg ~ 約 120 mg を経口投与することを含む、請求項 14 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 17】

患者がその循環腫瘍 DNA ( c t DNA ) に P I K 3 C A 変異を含むと判定されたことに基づいて、治療有効量の 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 - イルアミンまたはその塩酸塩が前記患者に投与されることを特徴とする、癌の処置に使用するための 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 - イルアミンまたはその塩酸塩。

10

## 【請求項 18】

前記患者が P I K 3 C A 遺伝子における 1 つまたは複数の変異 R 2 6 3 Q、R 2 7 7 W、R 2 7 8 W、K 3 3 1 E、K 3 3 3 N、K 3 3 3 N、G 3 5 3 D、E 1 0 9 3 K、C 1 2 5 8 R、E 1 6 2 4 K、E 1 6 3 3 K、E 1 6 3 4 G、Q 1 6 3 6 K、H 3 1 4 0 K、H 3 1 4 0 R、H 3 1 4 0 L、および / または H 3 1 3 9 Y を有することに基づいて、治療有効量の 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 - イルアミンまたはその塩酸塩が前記患者に投与されることを特徴とする、請求項 13 に記載の 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 - イルアミンまたはその塩酸塩。

20

## 【請求項 19】

癌を有する患者が、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに (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 ) からなる群から選択される P I 3 K 阻害剤での処置に应答する見込みを予測する方法であって、前記患者から得られた腫瘍細胞を含む血液または血清試料を P I K 3 C A 変異の存在についてアッセイすることを含み、

30

a) 前記 P I K 3 C A 変異の存在が、前記患者が前記 P I 3 K 阻害剤での処置に应答する見込みの増加を示し、

b) 前記 P I K 3 C A 変異の非存在が、前記患者が前記 P I 3 K 阻害剤での処置に应答する見込みの減少を示す、方法。

## 【請求項 20】

前記腫瘍細胞が循環腫瘍細胞である、請求項 19 に記載の方法。

## 【請求項 21】

前記試料が循環腫瘍 DNA ( c t DNA ) を含む、請求項 20 に記載の方法。

40

## 【請求項 22】

前記 P I 3 K 阻害剤が、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 - イルアミンまたはその塩酸塩である、請求項 19 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 23】

前記 P I 3 K 阻害剤が、(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 ) である、請求項 19 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

50

## 【請求項 2 4】

前記癌が、肺および気管支癌、前立腺癌、乳癌、膵臓癌、結腸および直腸癌、甲状腺癌、肝臓および肝内胆管癌、肝細胞癌、胃癌、神経膠腫／神経膠芽腫、子宮内膜癌、黒色腫、腎臓および腎盂癌、膀胱癌、子宮体部癌、子宮頸部癌、卵巣癌、頭頸部癌、多発性骨髄腫、食道癌、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、脳癌、口腔および咽頭癌、喉頭癌、小腸癌、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、ならびに絨毛結腸腺腫から選択される、請求項 9 から 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 2 5】

前記癌が、乳癌および頭頸部癌から選択される、請求項 9 から 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

## 【請求項 2 6】

前記癌が乳癌である、請求項 9 から 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 2 7】

前記乳癌が、H R +、H E R 2 陰性局所進行性、または転移性の乳癌である、請求項 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、癌を有する患者の処置における、新規の個別化療法、キット、送信可能形態の情報、および使用方法に関する。

20

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ ( P I - 3 キナーゼまたは P I 3 K ) は、イノシトール脂質の D - 3 ' 位へのリン酸の移動を触媒して、ホスホイノシトール - 3 - リン酸 ( 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 ) を生成する、脂質およびセリン/スレオニンキナーゼのファミリーを含む。これらの生成物は次に、多くの場合は細胞膜において、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、および他のリン脂質結合ドメインを含有するタンパク質をドッキングして種々のシグナル伝達複合体にすることにより、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機能する ( V a n h a e s e b r o e c k e t a l . , A n n u . R e v . B i o c h e m 70:535 (2001)、K a t s o e t a l . , A n n u . R e v . C e l l D e v . B i o l . 17:615 (2001) ) 。 2 つのクラス 1 P I 3 K のうち、クラス 1 A 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構成的に会合した触媒的 p 1 1 0 サブユニット ( 、 、 アイソフォーム ) から構成されたヘテロ二量体である。クラス 1 B のサブクラスは、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 つと会合した触媒的 p 1 1 0 サブユニットから構成された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 ( F r u m a n e t a l . , A n n u R e v . B i o c h e m . 67:481 (1998)、S u i r e e t a l . , C u r r . B i o l . 15:566 (2005) ) 。 p 8 5 / 5 5 / 5 0 サブユニットのモジュラードメインは、活性化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でホスホチロシン残基に結合し、クラス 1 A P I 3 K の活性化および局在化をもたらす S r c 相同 ( S H 2 ) ドメインを含む。クラス 1 B P I 3 K は、ペプチドおよび非ペプチドリガンドの多様なレパートリーに結合する G タンパク質共役受容体によって直接活性化される ( S t e p h e n s e t a l . , C e l l 89:105 (1997) )、K a t s o e t a l . , A n n u . R e v . C e l l D e v . B i o l . 17:615-675 (2001) ) 。 その結果、結果として生じるクラス I 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、細胞輸送、運動、代謝、炎症およびアレルギー反応、転写、ならびに翻訳を含む下流の細胞活動に関連付ける ( C a n t l e y e t a l . , C e l l 64:281 (1991)、E s c o b e d o a n d W i l l i a m s , N a t u r e 335:85 (1988)、F a n t l e t a l . , C e l l 69:413 (1992) ) 。

30

40

## 【0 0 0 3】

50

P I - 3 キナーゼ阻害剤は、ヒトにおける様々な状態を処置するための有用な治療化合物である。P I 3 K の異常調節は、A k t 活性化を通じて生存期間を増加させることが多く、ヒト癌において最も広く認められる事象のうちの 1 つであり、複数のレベルで生じることが示されている。一部の腫瘍では、p 1 1 0 アイソフォームの遺伝子である P I K 3 C A が増幅され、一部のヒト癌では、その遺伝子産物のタンパク質発現の増加が示されている。他の腫瘍では、下流シグナル伝達経路を活性化させる P I K 3 C A における体細胞ミスセンス変異が、多種多様なヒト癌において著しい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))。ホスホイノシトール - 3 キナーゼの調節解除は、ヒトの癌および増殖性疾患に関連する一般的な調節解除である。

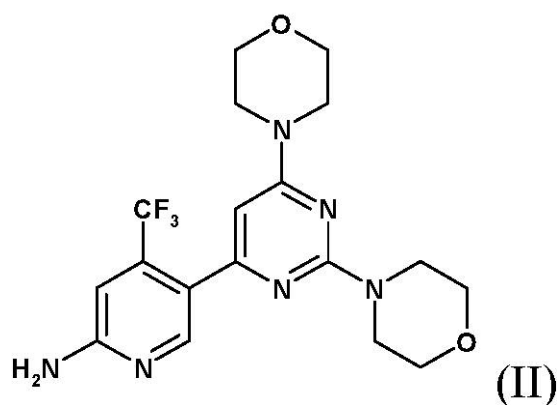
10

【 0 0 0 4 】

特定の式 ( I I ) のピリミジン誘導体化合物

【 0 0 0 5 】

【 化 1 】



20

およびその薬学的に許容される塩は、癌の処置に使用されうる汎 P I 3 K 阻害剤である。式 ( I I ) の化合物は、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 - イルアミンの化学名を有する。この化合物およびその調製は、国際公開第 2 0 0 7 / 0 8 4 7 8 6 号パンフレットに開示されている。そのようなピリミジン誘導体は、大規模な培養ヒト癌細胞株パネルに対して広範な活性を示す、有効な P I 3 K 阻害剤であることが証明されている (例えば、国際公開第 2 0 0 7 / 0 8 4 7 8 6 号パンフレットおよび S. Maira et al, Molecular Cancer Therapeutics 11:317-328 (2012))。

30

【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

患者の遺伝子プロファイルが治療的処置に対する患者の応答性を決定しうることを示唆する一連の証拠が増加している。癌を有する個体に利用可能な多数の療法があるので、例えば特定の薬物への応答に影響する遺伝因子の決定が、個別化された処置レジームを患者に提供するために使用されうる。そのような個別化された処置レジームは、代替的で効果の低い処置レジームに関連付けられうる関係する副作用を最低限に抑えながら、患者への治療利益を最大化する可能性を提示する。したがって、患者が特定の治療的療法に応答する可能性が高いかどうかを予測するために使用することのできる因子を特定する必要性が存在する。

40

【 0 0 0 7 】

本発明は、癌患者の循環腫瘍 DNA における P I K 3 C A 変異の存在が、そのような患者が、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに ( 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

50

}-アミド)からなる群から選択されるP I 3 K阻害剤、特に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-イルアミンまたはその塩酸塩に応答する可能性がより高いことを示すという所見に基づく。

#### 【0008】

一態様において、本発明は、癌を有する患者を処置する方法であって、患者がその循環腫瘍DNA(ctDNA)にP I K 3 C A変異を有すると判定されたことに基づいて、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-イルアミンおよびその塩酸塩ならびに(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)からなる群から選択される治療有効量のP I 3 K阻害剤を患者に投与することを含む方法を含む。一例では、本方法は、患者がそのctDNAにP I K 3 C A変異を有すると判定されたことに基づいて、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-イルアミンおよびその塩酸塩ならびに(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)からなる群から選択される治療有効量のP I 3 K阻害剤を患者に投与することか、あるいは、患者がそのctDNAにP I K 3 C A変異を有すると判定されていないことに基づいて、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-イルアミンおよびその塩酸塩ならびに(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)からなる群から選択されるP I 3 K阻害剤以外の治療有効量の治療薬を患者に投与することを含む。

#### 【0009】

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-イルアミンおよびその塩酸塩ならびに(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)からなる群から選択されるP I 3 K阻害剤以外の治療薬の例は、フルベストラント、トラスツズマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、バクリタキセル、エベロリムス、メトトレキサート、フルオロウラシル、アナストロゾール、エキセメスタン、カベシタピン、シクロホスファミド、レトロゾール、トレミフェン、ゲムシタピン塩酸塩、ゴセレリン酢酸塩、パルボシクリブ、酢酸メゲストロール、タモキシフェン、パルボシクリブ、ペルツズマブ、またはビンブラスチン、およびそれらの組合せである。

#### 【0010】

本発明の方法は、肺および気管支癌、前立腺癌、乳癌、膵臓癌、結腸および直腸癌、甲状腺癌、肝臓および肝内胆管癌、肝細胞癌、胃癌、神経膠腫/神経膠芽腫、子宮内膜癌、黒色腫、腎臓および腎盂癌、膀胱癌、子宮体部癌、子宮頸部癌、卵巣癌、頭頸部癌、多発性骨髄腫、食道癌、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、脳癌、口腔および咽頭癌、喉頭癌、小腸癌、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、ならびに絨毛結腸腺腫を含む、任意の癌を処置するために使用されうる。一例では、癌は、乳癌および頭頸部癌から選択される。別の例では、癌は、乳癌、例えば転移性乳癌である。

#### 【0011】

別の態様において、本発明は、癌を有する患者を、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-イルアミンおよびその塩酸塩ならびに(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)からなる群から選択されるP I 3 K阻害剤で処置する方法であって、患者がその循環腫瘍DNA(ctDNA)にP I

10

20

30

40

50

K 3 C A 変異を有すると判定されたことに基づいて、前記 P I 3 K 阻害剤での処置のために患者を選択することと、その後、治療有効量の前記 P I 3 K 阻害剤を患者に投与することを含む方法を含む。

#### 【 0 0 1 2 】

さらに別の態様では、本発明は、癌を有する患者を P I 3 K 阻害剤で処置する方法であって、乳癌を有する患者の c t D N A を含む血液または血漿試料を、c t D N A における P I K 3 C A 変異の存在についてアッセイすることと、患者が P I K 3 C A 変異を有すると判定されたことに基づいて、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに ( 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 ) からなる群から選択される治療有効量の P I 3 K 阻害剤を患者に投与することを含む方法を含む。

10

#### 【 0 0 1 3 】

上述の方法は、任意の P I K 3 C A 変異、例えば P I K 3 C A 遺伝子のエクソン 1、2、5、7、9、および / または 20 における変異の存在を判定することを含んでもよい。一例では、P I K 3 C A 変異は、次の変異、R 2 6 3 Q、R 2 7 7 W、R 2 7 8 W、K 3 3 1 E、K 3 3 3 N、K 3 3 3 N、G 3 5 3 D、E 1 0 9 3 K、C 1 2 5 8 R、E 1 6 2 4 K、E 1 6 3 3 K、E 1 6 3 4 G、Q 1 6 3 6 K、H 3 1 4 0 K、H 3 1 4 0 R、H 3 1 4 0 L、および / または H 3 1 3 9 Y のうちの 1 つまたは複数を含む。

20

#### 【 0 0 1 4 】

上述の方法は、ポリメラーゼ連鎖反応 ( P C R )、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 ( R T - P C R )、T a q M a n に基づくアッセイ、直接配列決定、または B e a m i n g により、c t D N A における P I 3 K C A 変異の存在を検出することによって行われてもよい。

#### 【 0 0 1 5 】

一例では、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 - イルアミンまたはその塩酸塩は、前記患者に 1 日当たり約 6 0 m g ~ 約 1 2 0 m g 経口投与される。

#### 【 0 0 1 6 】

別の態様において、本発明は、患者がその循環腫瘍 D N A ( c t D N A ) に P I K 3 C A 変異を含むと判定されたことに基づいて、治療有効量の 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 - イルアミンまたはその塩酸塩が前記患者に投与されることを特徴とする、癌の処置に使用するための 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 - イルアミンまたはその塩酸塩を含む。治療有効量の 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 - イルアミンまたはその塩酸塩は、患者が P I K 3 C A 遺伝子における 1 つまたは複数の変異 R 2 6 3 Q、R 2 7 7 W、R 2 7 8 W、K 3 3 1 E、K 3 3 3 N、K 3 3 3 N、G 3 5 3 D、E 1 0 9 3 K、C 1 2 5 8 R、E 1 6 2 4 K、E 1 6 3 3 K、E 1 6 3 4 G、Q 1 6 3 6 K、H 3 1 4 0 K、H 3 1 4 0 R、H 3 1 4 0 L、および H 3 1 3 9 Y を有することに基づいて、前記患者に投与される。

30

40

#### 【 0 0 1 7 】

別の態様において、本発明は、癌を有する患者が、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに ( 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 ) からなる群から選択される P I 3 K 阻害剤、好ましくは 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 - イルアミンまたはその塩酸塩での処置

50



に応答する見込み(likelihood)を予測する方法であって、患者から得られた腫瘍細胞を含む血液または血清試料を P I K 3 C A 変異の存在についてアッセイすることを含み、

a) P I K 3 C A 変異の存在が、患者が前記 P I 3 K 阻害剤での処置に応答する見込みの増加を示し、

b) P I K 3 C A 変異の非存在が、患者が前記 P I 3 K 阻害剤での処置に応答する見込みの減少を示す、方法を含む。

#### 【 0 0 1 8 】

一例では、腫瘍細胞は、循環腫瘍細胞または循環腫瘍 D N A である。本発明の方法は、肺および気管支癌、前立腺癌、乳癌、膵臓癌、結腸および直腸癌、甲状腺癌、肝臓および肝内胆管癌、肝細胞癌、胃癌、神経膠腫 / 神経膠芽腫、子宮内膜癌、黒色腫、腎臓および腎盂癌、膀胱癌、子宮体部癌、子宮頸部癌、卵巣癌、頭頸部癌、多発性骨髄腫、食道癌、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、脳癌、口腔および咽頭癌、喉頭癌、小腸癌、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、ならびに絨毛結腸腺腫など、任意の癌を処置するために使用されてよい。一例では、癌は、乳癌および頭頸部癌から選択される。別の例では、癌は、乳癌、例えば H R +、H E R 2 陰性局所進行性、または転移性の乳癌である。別の態様において、本発明は、転移性癌を有する患者を処置する方法であって、患者が、その循環腫瘍 D N A ( c t D N A ) に、R 2 6 3 Q、R 2 7 7 W、R 2 7 8 W、K 3 3 1 E、K 3 3 3 N、K 3 3 3 N、G 3 5 3 D、E 1 0 9 3 K、C 1 2 5 8 R、E 1 6 2 4 K、E 1 6 3 3 K、E 1 6 3 4 G、Q 1 6 3 6 K、H 3 1 4 0 K、H 3 1 4 0 R、H 3 1 4 0 L、および H 3 1 3 9 Y を含む 1 つまたは複数の P I K 3 C A 変異を有すると判定されたことに基づいて、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに ( 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 ) からなる群から選択される治療有効量の P I 3 K 阻害剤、好ましくは 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 - イルアミンまたはその塩酸塩を患者に投与することを含む方法を含む。

#### 【 0 0 1 9 】

「薬学的に許容される」という用語は、活性成分の生物学的活性の有効性を妨害しない無毒物質を意味する。

#### 【 0 0 2 0 】

化合物に関する「投与すること」という用語は、例えば、任意の経路によって患者にその化合物を送達することを指すために使用される。

#### 【 0 0 2 1 】

本明細書において使用される場合、「治療有効量」とは、患者(例えばヒト)に単回または複数回用量で投与すると、障害もしくは再発性障害の少なくとも 1 つの症状を処置するか、防止するか、その発症を防止するか、治癒するか、遅延させるか、その重症度を低減するか、改善するか、またはそのような処置の非存在下で予想される生存期間を超えて患者の生存期間を延長するために有効である、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに ( 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 ) からなる群から選択される P I 3 K 阻害剤の量を指す。単独で投与される個々の活性成分(例えば、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 - イルアミンまたはその塩酸塩)に適用されるとき、この用語は、その成分単独を指す。

#### 【 0 0 2 2 】

「処置」または「処置する」という用語は、疾患に罹患するリスクがあるかまたは疾患に罹患した疑いのある患者、ならびに病気である患者または疾患もしくは医学的状态を患

10

20

30

40

50

っていると診断された患者の処置を含む、予防的または防止的な処置、ならびに治癒的または疾患修飾性の処置の両方を指し、臨床的再発の抑制を含む。処置は、障害もしくは再発性障害の1つもしくは複数の症状を防止するか、治癒するか、その発症を遅延させるか、その重症度を低減させるか、もしくは改善するため、または、そのような処置の非存在下で予想される生存期間を超えて患者の生存期間を延長するために、医学的障害を有しているかまたは障害を最終的に得る可能性のある患者に施されてもよい。「処置」または「処置する」という用語は、予防的処置のみを明確に指すために使用されてもよい。

#### 【0023】

「処置に応答する」という表現は、患者が、特定の処置、例えば、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-イルアミンもしくはその塩酸塩または(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)を送達されると、前記処置からの臨床的に有意義な利益を示すことを意味するように使用される。乳癌の場合、そのような利益は、種々の基準によって測定されうる。例えば、実施例1の無増悪生存期間を参照されたい。そのような基準は全て、癌患者が所与の処置に応答しているかどうかの許容される尺度である。「処置に応答する」という表現は、絶対応答としてではなく、相対的に解釈されるよう意図される。例えば、PIK3CA変異を有する患者は、PIK3CA変異を有しない患者よりも、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-イルアミンまたはその塩酸塩での処置から多くの利益を得ると予測される。

10

20

#### 【0024】

「データを受信すること」という表現は、任意の利用可能な手段、例えば、口頭、電子的(例えば、ディスクまたは他の媒体にコードされた電子メールによって)、書面などにより、情報の所有権を得ることを意味するように使用される。

#### 【0025】

本明細書において使用される場合、患者に関連した「選択すること」および「選択された」とは、特定の患者が所定の基準を有すること、例えば、患者がPIK3CA変異を有しないこと、または患者がそのゲノムにPIK3CA変異を有することに基づいて(その理由により)、特定の患者がより大きな患者群から明確に選ばれることを意味するように使用される。同様に、「癌を有する患者を選択的に処置すること」とは、特定の患者が所定の基準を有すること、例えば、患者がPIK3CA変異を有しないこと、または患者がPIK3CA変異を有することに基づいて(その理由により)、より大きな患者群から明確に選ばれた癌患者、好ましくは乳癌患者に、処置を提供することを指す。同様に、「選択的に投与すること」とは、特定の患者が、所定の基準、例えばPIK3CA変異を有することに基づいて(その理由により)、より大きな患者群から明確に選ばれた癌患者に、薬物を投与することを指す。選択すること、選択的に処置すること、および選択的に投与することとは、患者が、特定の癌を有することのみに基づいて標準的な処置レジメンを施されるのではなく、患者の生物学に基づいて前記癌に対して個別化された療法を施されることを意味する。

30

40

#### 【0026】

本明細書において使用される場合、「予測すること」とは、特定の癌、好ましくは乳癌を有する個体が、PI3K阻害剤での処置に応答する、またはより良好に応答する見込みを、医療提供者が判定できるようにする情報を、本明細書に記載の方法が提供することを示す。これは、100%の正確度で応答を予測する能力を指すものではない。むしろ、当業者であれば、それが確率(probability)の増加を指すことを理解するであろう。

#### 【0027】

本明細書において使用される場合、「見込み」および「可能性がある」とは、ある事象が起こる確率がどれだけ高いかの指標である。これは、「確率」と互換的に使用されてもよい。見込みとは、推測を超えるが確信には満たない確率を指す。したがって、ある事象

50

は、妥当な者が常識、訓練、または経験を用い、所与の状況からある事象が起こる確率が高いと結論する場合に、可能性が高い。いくつかの実施形態では、見込みが確認されたら、患者は、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに (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) からなる群から選択される P I 3 K 阻害剤で処置されても (または処置が継続されても、もしくは増加した投与量で処置が続行されても) よく、あるいは、患者は、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに (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) からなる群から選択される P I 3 K 阻害剤で処置されなくても (または処置が中断されても、もしくは低下した用量で処置が続行されても) よい。

#### 【0028】

「見込みの増加」という表現は、ある事象が起こる確率の増加を指す。例えば、本明細書におけるいくつかの方法は、患者が、血液試料中、例えばその c t D N A 中に P I K 3 C A 変異を有すると判定されたことに基づいて、その患者が、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに (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) からなる群から選択される P I 3 K 阻害剤での処置に応答する見込みの増加を示すかどうかを予測することを可能にする。

#### 【0029】

「見込みの減少」という表現は、ある事象が起こる確率の減少を指す。例えば、本明細書における方法は、患者が、その血液試料中、例えばその c t D N A 中に P I K 3 C A 変異を有すると判定されていないことに基づいて、その患者が、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに (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) からなる群から選択される P I 3 K 阻害剤での処置に応答する見込みの減少を示すかどうかを予測することを可能にする。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0030】

【図1】研究 C B K M 1 2 0 F 2 3 0 2 での、アーカイブ組織(Archival Tissue)由来の P I K 3 C A<sup>m u t</sup> および P I K 3 C A<sup>W T</sup> 亜集団における、無増悪生存期間 (PFS) の Kaplan-Meier プロットである。

【図2 - 1】図2は、研究 C B K M 1 2 0 F 2 3 0 2 での、c t D N A 由来の (by ctDNA) P I K 3 C A<sup>m u t</sup> および P I K 3 C A<sup>W T</sup> 亜集団における、担当医判定に基づく (per investigator) 無増悪生存期間 (PFS) の Kaplan-Meier プロットである。

【図2 - 2】上記と同じである。

【図3 - 1】図3は、研究 C B K M 1 2 0 F 2 3 0 2 での、c t D N A 由来 P I K 3 C A<sup>m u t</sup> 亜集団における、担当医判定に基づく、(a) プバリシブ (buparlisib) + フルベストラントの組合せおよび (b) プラセボ + フルベストラントの組合せに対する、最大直径の和のベースラインからの最大変化率を示すグラフである。

【図3 - 2】上記と同じである。

【図4 - 1】図4は、研究 C B K M 1 2 0 F 2 3 0 2 での、c t D N A 由来の P I K 3 C A<sup>m u t</sup> および P I K 3 C A<sup>W T</sup> 亜集団における、全生存期間 (OS) の Kaplan-Meier

10

20

30

40

50

ープロットである。

【図 4 - 2】上記と同じである。

【発明を実施するための形態】

【0031】

本発明は、癌、好ましくは乳癌を有する患者の循環腫瘍DNA (ctDNA) におけるPIK3CA変異の存在または非存在を使用して、PI3K阻害剤化合物での療法に対する患者の応答の見込みを判定することができるという所見に基づく。明確に述べると、ctDNAにおけるPIK3CA変異、例えばエクソン9 (E545K) またはエクソン20 (H1047R/L) における変異が、PI3K阻害剤である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 - イルアミンまたはその塩酸塩での処置に応答する可能性がより高いことが見出された。対照的に、バリエーションをコードする変異を、そのctDNA中に、例えば545位または1047位に有しない患者の試料の核酸配列は、PI3K阻害剤化合物である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 - イルアミンまたはその塩酸塩での処置に応答する可能性がより低い。そのような患者は、代替的な癌療法、例えば化学療法薬または異なるPI3K阻害剤 (本明細書において使用される場合、異なるタイプのPI3K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 - イルアミンまたはその塩酸塩ではない阻害剤であるべきである) で処置されるべきであり、化学療法薬または代替的なPI3K阻害剤を用いた処置であってもよいが、これに限定されない。

10

20

【0032】

本発明の方法のいくつかの実施形態では、ctDNAにおけるPIK3CA変異の存在または非存在は、ゲノム配列または核酸産物についてアッセイすることによって検出される。

【0033】

PI3K阻害剤

本明細書に開示される方法を使用して評価される患者は、PI3K阻害剤を用いた処置のために検討されているものである。本発明によれば、ctDNAにPIK3CA変異を有する患者は、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 - イルアミンおよびその塩酸塩ならびに(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) からなる群から選択されるPI3K阻害剤、特に、PI3K阻害剤の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 (別称BKM120、または式(II)の化合物、またはブパリシブ) またはその塩酸塩での処置に応答する可能性がより高い。

30

【0034】

PI3キナーゼ阻害剤としては、4 - [ 2 - ( 1H - インダゾール - 4 - イル) - 6 - [ [ 4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] メチル] チエノ [ 3, 2 - d ] ピリミジン - 4 - イル] モルホリン (別称GDC 0941、PCT国際公開第09/036082号パンフレットおよび同第09/055730号パンフレットに記載されている)、2 - メチル - 2 - [ 4 - [ 3 - メチル - 2 - オキソ - 8 - (キノリン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 4, 5 - c ] キノリン - 1 - イル] フェニル] プロピオニトリル (別称BEZ 235またはNVP - BEZ 235、PCT国際公開第06/122806号パンフレットに記載されている)、BKM120、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) (別称BYL719) を挙げることができるが、これらに限定されない。

40

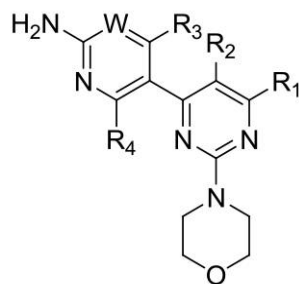
【0035】

50

一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、式 ( I ) の化合物、

【 0 0 3 6 】

【 化 2 】



(I)

10

( 式中、

W は、C R<sub>w</sub> または N であり、ここで、

R<sub>w</sub> は、

- ( 1 ) 水素、
- ( 2 ) シアノ、
- ( 3 ) ハロゲン、
- ( 4 ) メチル、
- ( 5 ) トリフルオロメチル、
- ( 6 ) スルホンアミド

20

からなる群から選択され、

R<sub>1</sub> は、

- ( 1 ) 水素、
- ( 2 ) シアノ、
- ( 3 ) ニトロ、
- ( 4 ) ハロゲン、
- ( 5 ) 置換および未置換のアルキル、
- ( 6 ) 置換および未置換のアルケニル、
- ( 7 ) 置換および未置換のアルキニル、
- ( 8 ) 置換および未置換のアリール、
- ( 9 ) 置換および未置換のヘテロアリール、
- ( 10 ) 置換および未置換のヘテロシクリル、
- ( 11 ) 置換および未置換のシクロアルキル、
- ( 12 ) - C O R<sub>1 a</sub>、
- ( 13 ) - C O<sub>2</sub> R<sub>1 a</sub>、
- ( 14 ) - C O N R<sub>1 a</sub> R<sub>1 b</sub>、
- ( 15 ) - N R<sub>1 a</sub> R<sub>1 b</sub>、
- ( 16 ) - N R<sub>1 a</sub> C O R<sub>1 b</sub>、
- ( 17 ) - N R<sub>1 a</sub> S O<sub>2</sub> R<sub>1 b</sub>、
- ( 18 ) - O C O R<sub>1 a</sub>、
- ( 19 ) - O R<sub>1 a</sub>、
- ( 20 ) - S R<sub>1 a</sub>、
- ( 21 ) - S O R<sub>1 a</sub>、
- ( 23 ) - S O<sub>2</sub> N R<sub>1 a</sub> R<sub>1 b</sub>

30

40

からなる群から選択され、ここで、

R<sub>1 a</sub> および R<sub>1 b</sub> は、独立して、

- ( a ) 水素、
- ( b ) 置換または未置換のアルキル、

50

- (c) 置換および未置換のアリール、
- (d) 置換および未置換のヘテロアリール、
- (e) 置換および未置換のヘテロシクリル、および
- (f) 置換および未置換のシクロアルキル

からなる群から選択され、

$R_2$  は、

- (1) 水素、
- (2) シアノ、
- (3) ニトロ、
- (4) ハロゲン、
- (5) ヒドロキシ、
- (6) アミノ、
- (7) 置換および未置換のアルキル、
- (8)  $-COR_{2a}$ 、および
- (9)  $-NR_{2a}COR_{2b}$

からなる群から選択され、ここで、

$R_{2a}$  および  $R_{2b}$  は、独立して、

- (a) 水素、および
- (b) 置換または未置換のアルキル

からなる群から選択され、

$R_3$  は、

- (1) 水素、
- (2) シアノ、
- (3) ニトロ、
- (4) ハロゲン、
- (5) 置換および未置換のアルキル、
- (6) 置換および未置換のアルケニル、
- (7) 置換および未置換のアルキニル、
- (8) 置換および未置換のアリール、
- (9) 置換および未置換のヘテロアリール、
- (10) 置換および未置換のヘテロシクリル、
- (11) 置換および未置換のシクロアルキル、
- (12)  $-COR_{3a}$ 、
- (14)  $-NR_{3a}R_{3b}$ 、
- (13)  $-NR_{3a}COR_{3b}$ 、
- (15)  $-NR_{3a}SO_2R_{3b}$ 、
- (16)  $-OR_{3a}$ 、
- (17)  $-SR_{3a}$ 、
- (18)  $-SOR_{3a}$ 、
- (19)  $-SO_2R_{3a}$

からなる群から選択され、ここで、

$R_{3a}$  および  $R_{3b}$  は、独立して、

- (a) 水素、
- (b) 置換または未置換のアルキル、
- (c) 置換および未置換のアリール、
- (d) 置換および未置換のヘテロアリール、
- (e) 置換および未置換のヘテロシクリル、および
- (f) 置換および未置換のシクロアルキル

からなる群から選択され、

$R_4$  は、

10

20

30

40

50

( 1 ) 水素、および

( 2 ) ハロゲン

からなる群から選択される )

またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【 0 0 3 7 】

式 ( I ) の化合物の定義において使用されるラジカルおよび記号は、国際公開第 0 7 / 0 8 4 7 8 6 号パンフレットに開示されている意味を有し、この公報は、参照によりその全体が本出願に組み込まれる。

【 0 0 3 8 】

式 ( I ) の P I 3 K 阻害剤化合物は、遊離塩基またはその薬学的に許容される塩の形態で存在してもよい。式 ( I ) の化合物の好適な塩としては、限定されないが、次のものが挙げられる：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、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、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、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、ペクチン酸塩 ( pectinate )、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、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p トルエンスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩。また、塩基性窒素含有基は、ハロゲン化アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、およびブチルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物、硫酸ジアルキル、例えば硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、および硫酸ジアミル、長鎖ハロゲン化物、例えばデシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物、ハロゲン化アラールキル、例えば臭化ベンジルおよび臭化フェネチルなどの薬剤で四級化されてもよい。

【 0 0 3 9 】

式 ( I ) の化合物の好適な塩としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩などのアルカリおよびアルカリ土類金属に基づくカチオン、ならびに、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを含むがこれらに限定されない、無毒性アンモニウム、四級アンモニウム、およびアミンカチオンがさらに挙げられるが、これらに限定されない。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンとしては、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ピリジン、ピコリン、トリエタノールアミンなど、ならびにアルギニン、リジン、およびオルニチンなどの塩基性アミノ酸が挙げられる。

【 0 0 4 0 】

本発明の好ましい式 ( I ) の化合物は、P I 3 K 阻害剤の 5 - ( 2 , 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イル ) - 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン ( 別称 B K M 1 2 0 ) またはその塩酸塩である。この化合物の合成は、国際公開第 2 0 0 7 / 0 8 4 7 8 6 号パンフレットに実施例 1 0 として記載されており、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 0 4 1 】

別の実施形態では、国際公開第 2 0 1 0 / 0 2 9 0 8 2 号パンフレットに開示されている他の P I 3 K 阻害剤を使用してもよい。国際公開第 2 0 1 0 / 0 2 9 0 8 2 号パンフレットには、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ ( P I 3 K ) のアルファ - アイソフォームに対して高度に選択的な阻害活性を有す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尿素誘導体が記載されている。本発明に好適な P I 3 K 阻害剤は、次式 ( I I I ) を有する化合物

【 0 0 4 2 】

10

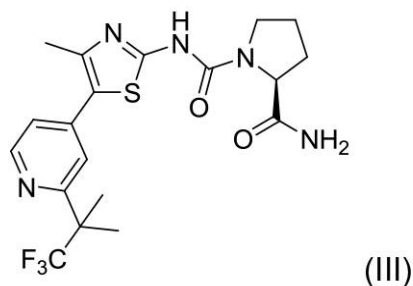
20

30

40

50

## 【化 3】



10

(以降、「式(III)の化合物」)およびその薬学的に許容される塩である。式(III)の化合物は、(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)の化学化合物としても知られている。式(III)の化合物、その薬学的に許容される塩、および好適な製剤は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるPCT出願第WO2010/029082号パンフレットに記載されており、その調製の方法は、例えば、当該出願の実施例15に記載されている。式(III)の化合物は、遊離塩基またはその任意の薬学的に許容される塩の形態で存在してもよい。好ましくは、式(III)の化合物は、その遊離塩基の形態である。

20

## 【0043】

本発明のPI3K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-イルアミンおよびその塩酸塩ならびに(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)からなる群から選択される。

## 【0044】

好ましいある実施形態において、本発明のPI3K阻害剤は、PI3K阻害剤の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(別称BKM120)またはその塩酸塩である。

30

## 【0045】

## PI3K変異

本発明は、患者の血液試料(例えば、血清または血漿)などの流体試料中のPI3KCA変異の存在を検出または判定する方法を含む。PI3KCA変異は、当該技術分野において公知である(Mukohara, PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications, Breast Cancer: Targets and Therapy, 2015:7 111-123、特定の变異は、米国特許第8,026,053号明細書に開示されている)。一実施形態において、本発明の方法は、PI3KCA遺伝子のエクソン1、2、5、7、9、および/または20における任意のPI3KCA変異の存在を検出または判定することを含みうる。例えば、PI3KCA変異は、次の変異、R263Q、R277W、R278W、K331E、K333N、K333N、G353D、E1093K、C1258R、E1624K、E1633K、E1634G、Q1636K、H3140K、H3140R、H3140L、および/またはH3139Yのうちの1つまたは複数を含みうる。

40

## 【0046】

一例では、表1に示される変異のうちの1つまたは複数が検出されうる。

## 【0047】



【表 1】

遺伝子	エクソン	ヌクレオチド 位置	ヌクレオチド 変化	コドン 位置	アミノ酸 変化
PIK3CA	1	263	G>A	88	R>Q
PIK3CA	1	277	C>T	93	R>W
PIK3CA	1	277	C>G	93	R>W
PIK3CA	1	278	G>A	93	R>Q
PIK3CA	1	331	A>G	111	K>E
PIK3CA	1	333	G>C	111	K>N
PIK3CA	1	333	G>T	111	K>N
PIK3CA	2	353	G>A	118	G>D
PIK3CA	5	1093	G>A	365	E>K
PIK3CA	7	1258	T>C	420	C>R
PIK3CA	9	1624	G>A	542	E>K
PIK3CA	9	1633	G>A	545	E>K
PIK3CA	9	1634	A>G	545	E>G
PIK3CA	9	1636	C>A	546	Q>K
PIK3CA	20	3140	A>G	1047	H>R
PIK3CA	20	3140	A>T	1047	H>L
PIK3CA	20	3139	C>T	1047	H>Y

表 1

## 【 0 0 4 8 】

## 試料の調製

本発明の方法は、患者の血液（例えば、血清または血漿）などの腫瘍細胞を含む体液中の P I K 3 C A 変異を検出することを含む。本明細書において使用される場合、「患者」とは、あらゆる哺乳動物、例えば霊長類（特に高等霊長類）を含む、ヒトまたは動物を指す。好ましいある実施形態では、患者はヒトである。体液試料は、当該技術分野において公知の方法のうちのいずれを使用して対象から得られてもよい。細胞 D N A を体液試料から抽出するための方法も、当該技術分野において周知である。典型的には、細胞を洗浄剤で溶解させる。細胞溶解後、様々なプロテアーゼを使用して、タンパク質を D N A から除去する。

## 【 0 0 4 9 】

## 検出

試料中の c t D N A の量は極めて少ないため、c t D N A 中の P I K 3 C A 変異の存在を判定するためには、高感度の測定手段が所望される。本発明の方法は、ポリメラーゼ連鎖反応（P C R）、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（R T - P C R）、T a q M a n に基づくアッセイ、直接配列決定、または B e a m i n g により、c t D N A における P I 3 K C A 変異の存在を検出することによって行われてもよい。

## 【 0 0 5 0 】

一例では、測定には、B E A M i n g として知られる測定を使用した、乳剤中のビーズでの増幅が用いられる。B E A M i n g は、その構成要素であるビーズ、乳剤、増幅、および磁気にちなんで名付けられ、本質的に、単一の D N A 鋳型分子を、鋳型の数万個の正確なコピーを含有する単一のビーズに変換するものである（Dressman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003; 100:8817-22、米国特許第 1 0 / 5 6 2 , 8 4 0 号明細書、Diehl et al., NATURE METHODS, VOL.3 NO.7, JULY 2006、および Li et al., NATURE METHOD S, VOL.3 NO.2, FEBRUARY 2006）。明確に述べると、B e a m i n g 法は、油乳剤中で P C R 反応を行って、1 つの分子に由来する P C R 産物を 1 つのナノ粒子上に固定化するこ

とを含む。正常型および変異型の塩基が、蛍光色素を含む部位で標識され、次に検出される。次に、フローサイトメトリを使用して、血漿または血清中に存在する変異体 P I K 3 C A D N A のレベルを定量することができる（例えば、Higgins et al. (2012) Clin Cancer Res 18: 3462-3469を参照されたい）。

#### 【 0 0 5 1 】

本発明による方法では、各分子に関する D N A を定量的に判定することができる限り、いかなる定量分析を使用してもよい。例えば、リアルタイム P C R または次世代配列決定装置を含む、多種多様な分子生物学技術を使用することができる。塩基配列をリアルタイムで判定するために、1つの D N A 分子を鋳型として使用して D N A ポリメラーゼを用いた D N A 合成を行い、各塩基の反応に関する蛍光、放出光などを検出することができる限り、いかなるタイプの次世代配列決定装置を使用してもよく、また、次世代配列決定装置には、いかなる塩基認識方法、リード長、試薬などを使用してもよい。

10

#### 【 0 0 5 2 】

投与および薬学的組成物

本発明によれば、本発明の P I 3 K 阻害剤は、c t D N A に P I K 3 C A 変異を有する患者の癌を処置するために使用することができる。「癌」という用語は、例えば、肺および気管支癌、前立腺癌、乳癌、膵臓癌、結腸および直腸癌、甲状腺癌、肝臓および肝内胆管癌、肝細胞癌、胃癌、神経膠腫/神経膠芽腫、子宮内膜癌、黒色腫、腎臓および腎盂癌、膀胱癌、子宮体部癌、子宮頸部癌、卵巣癌、頭頸部癌、多発性骨髄腫、食道癌、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、脳癌、口腔および咽頭癌、喉頭癌、小腸癌、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、ならびに絨毛結腸腺腫を含む、P I 3 K の阻害によって有益に処置されうる癌疾患を指す。

20

#### 【 0 0 5 3 】

一実施形態において、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、乳癌および頭頸部癌から選択される癌を処置するために使用されてもよい。

#### 【 0 0 5 4 】

好ましいある実施形態では、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、乳癌である癌を処置するために使用されてもよい。

#### 【 0 0 5 5 】

さらに好ましいある実施形態では、式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、乳癌である癌を処置するために使用されてもよく、ここで、乳癌は、H R +、H E R 2 陰性局所進行性、または転移性の乳癌である。

30

#### 【 0 0 5 6 】

式 ( I ) の P I 3 K 阻害剤化合物またはその薬学的に許容される塩は、好ましくは、1日に約 0 . 0 0 1 ~ 1 0 0 0 m g / k g 体重、より好ましくは 1 . 0 ~ 3 0 m g / k g 体重の範囲内の用量で毎日経口投与される。一実施形態において、式 ( I ) の化合物の投与量は、1日につき1人当たり約 1 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g の範囲内である。一例では、1 . 0 ~ 3 0 m g / k g 体重である。好ましい一実施形態では、式 ( I ) の化合物の投与量は、温血動物が成人ヒトである場合は特に、約 6 0 m g / 日 ~ 約 1 2 0 m g / 日の範囲内である。好ましくは、式 ( I ) の化合物の投与量は、成人ヒトでは約 6 0 m g / 日 ~ 約 1 0 0 m g / 日の範囲内である。本発明の P I 3 K 阻害剤は、成人ヒトに、1日1回継続的に（毎日）、または間欠的に（例えば、7日中5日）、好適な投与量で経口投与されてよい。例えば、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤の 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 - イルアミンまたはその塩酸塩は、約 6 0 m g / 日 ~ 約 1 2 0 m g / 日の範囲内の投与量で成人ヒトに経口投与される。

40

#### 【 0 0 5 7 】

一実施形態において、式 ( I I I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、乳癌から選択される癌を処置するために使用されてもよい。

#### 【 0 0 5 8 】

50

好ましいある実施形態では、式 ( I I I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、乳癌である癌を処置するために使用されてもよい。

【 0 0 5 9 】

さらに好ましいある実施形態では、式 ( I I I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、乳癌である癌を処置するために使用されてもよく、ここで、乳癌は、H R +、H E R 2 陰性局所進行性、または転移性の乳癌である。

【 0 0 6 0 】

式 ( I I I ) の P I 3 K 阻害剤化合物またはその薬学的に許容される塩は、好ましくは、成人または小児で約 1 ~ 6 . 5 m g / k g の有効一日投与量で経口投与される。体重 7 0 k g の成人患者では、式 ( I I I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩は、約 7 0 m g ~ 4 5 5 m g の一日投与量で経口投与される。

10

【 0 0 6 1 】

特定の患者のための治療剤の有効量は、処置されている状態、疾患の進行度、患者の全体的健康、年齢、体重、性別、および食事、投与の方法、経路、および用量、ならびに副作用の重症度などの要因に応じて様々でありうる (例えば、Maynard et al., (1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla., Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., London, UKを参照されたい)。最適な有効投与量は、当該技術分野において周知である日常的な試験および手順を使用して確立されうる。

【 0 0 6 2 】

20

データ

実行の際、P I K 3 C A 核酸変異の存在または非存在の判定を必要とする、本明細書に記載の方法のうちのいずれを使用してもよく、医師、または遺伝子カウンセラー、または患者、または他の研究者に、結果が通知されてもよい。明確に述べると、結果は、他の研究者、または医師、または遺伝子カウンセラー、または患者に通信または送信されうる、送信可能形態の情報でキャストされてもよい。そのような形態は様々であってよく、有形であっても無形であってもよい。結果は、記述文、図、写真、チャート、画像、または任意の他の視覚的形態で体现されてもよい。例えば、結果を説明する際に、P C R 産物のゲル電気泳動画像を使用してもよい。バリエーションの存在または非存在を示す図も、試験結果を示す際に有用である。これらの記述および視覚的形態は、有形媒体、例えば紙、コンピュータ可読媒体、例えばフロッピーディスク、コンパクトディスクなど、または無形媒体、例えば、インターネットもしくはイントラネット上の電子メールまたはウェブサイトの形態の電子媒体に記録されてもよい。加えて、結果はまた、音声形態で記録され、任意の好適な媒体、例えば、アナログまたはデジタルのケーブルライン、光ファイバーケーブルなどを通じて、電話、ファクシミリ、無線携帯電話、インターネット電話などを介して送信されてもよい。そのような全ての形態 (有形および無形) が、「送信可能形態の情報」に相当する。したがって、試験結果に関する情報およびデータは、世界中どこでも作成され、異なる場所に送信されうる。例えば、遺伝子型判定アッセイが海外で実施されるとき、試験結果に関する情報およびデータが、上述の送信可能形態で生成およびキャストされうる。こうして、送信可能形態の試験結果は、米国にインポートされうる。したがって、本開示は、個体において変異が生じるかどうかに関するデータを含む送信可能形態の情報を作成する方法も包含する。この形態の情報は、P I 3 K 阻害剤での処置に対する患者の応答性を予測するため、その情報に基づいて処置の過程を選択するため、また、その情報に基づいて患者を選択的に処置するために有用である。

30

40

【 0 0 6 3 】

キット

本発明は、表 1 に示される P I K 3 C A 遺伝子の特定の位置に変異が存在するかどうかを判定するためのキットをさらに提供する。好ましいある実施形態では、本キットは、P I 3 K 阻害剤の 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 - イルアミンまたはその塩酸塩での処置から明確に

50

利益を得る患者を選択するために有用である。キットは、P I K 3 C A 遺伝子の変異を検出するのに有用なプライマーおよび/プローブを含んでいてもよい。キットは、核酸対照、緩衝液、および使用説明書をさらに含んでいてもよい。

【0064】

ある代替的な実施形態では、本キットは、P I 3 K 阻害剤化合物の ( 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 ) またはその薬学的に許容される塩での処置から明確に利益を得る患者を選択するために有用である。

【0065】

本発明の他の特徴、目的、および利点は、記載および図面から、ならびに特許請求の範囲および以下の列挙された実施形態から明らかになるであろう。明確に述べると、本開示は、次の態様、有利な特徴、および特定の実施形態を、次の列挙された実施形態に列記されるように、それぞれ単独または組合せにおいて提供する。

1 . 癌を有する患者を処置する方法であって、患者がその循環腫瘍 DNA ( c t DNA ) に P I K 3 C A 変異を有すると判定されたことに基づいて、治療有効量の 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 - イルアミンまたはその塩酸塩を患者に投与することを含む方法。

2 . 癌を有する患者を処置する方法であって、

患者がその c t DNA に P I K 3 C A 変異を有すると判定されたことに基づいて、治療有効量の 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 - イルアミンまたはその塩酸塩を患者に投与すること、または

患者がその c t DNA に P I K 3 C A 変異を有すると判定されていないことに基づいて、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 - イルアミンまたはその塩酸塩以外の治療有効量の治療薬を患者に投与すること

のいずれかを含む方法。

3 . 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 - イルアミンまたはその塩酸塩以外の治療薬が、フルベストラント、トラスツズマブ、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、バクリタキセル、エベロリムス、メトトレキサート、フルオロウラシル、アナストロゾール、エキセメスタン、カベシタピン、シクロホスファミド、レトロゾール、トレミフェン、ゲムシタピン塩酸塩、ゴセレリン酢酸塩、パルボシクリブ、酢酸メゲストロール、タモキシフェン、パルボシクリブ、ペルツズマブ、またはビンブラスチン、およびそれらの組合せからなる群から選択される、上記の列挙された実施形態のいずれかに記載の方法。

4 . 癌が、肺および気管支癌、前立腺癌、乳癌、膵臓癌、結腸および直腸癌、甲状腺癌、肝臓および肝内胆管癌、肝細胞癌、胃癌、神経膠腫/神経膠芽腫、子宮内膜癌、黒色腫、腎臓および腎盂癌、膀胱癌、子宮体部癌、子宮頸部癌、卵巣癌、頭頸部癌、多発性骨髄腫、食道癌、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、脳癌、口腔および咽頭癌、喉頭癌、小腸癌、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、ならびに絨毛結腸腺腫から選択される、上記の列挙された実施形態のいずれかに記載の方法。

5 . 癌が、乳癌および頭頸部癌から選択される、上記の列挙された実施形態のいずれかに記載の方法。

6 . 癌が乳癌である、上記の列挙された実施形態のいずれかに記載の方法。

7 . 癌を有する患者を P I 3 K 阻害剤で処置する方法であって、

患者がその循環腫瘍 DNA ( c t DNA ) に P I K 3 C A 変異を有すると判定されたことに基づいて、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 - イルアミンまたはその塩酸塩での処置のために患者を選択することと、

10

20

30

40

50

その後、治療有効量の 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 - イルアミンまたはその塩酸塩を患者に投与することと

を含む方法。

8 . 癌を有する患者を P I 3 K 阻害剤で処置する方法であって、

a ) 乳癌を有する患者の c t D N A を含む血液または血漿試料を、c t D N A における P I K 3 C A 変異の存在についてアッセイすることと、

b ) 患者が P I K 3 C A 変異を有すると判定されたことに基づいて、治療有効量の 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 - イルアミンまたはその塩酸塩を患者に投与することと

を含む方法。

9 . P I K 3 C A 変異が、P I K 3 C A 遺伝子のエクソン 1、2、5、7、9、および / または 20 における変異を含む、上記の列挙された実施形態のいずれかに記載の方法。

10 . P I K 3 C A 変異が、次の変異、R 2 6 3 Q、R 2 7 7 W、R 2 7 8 W、K 3 3 1 E、K 3 3 3 N、K 3 3 3 N、G 3 5 3 D、E 1 0 9 3 K、C 1 2 5 8 R、E 1 6 2 4 K、E 1 6 3 3 K、E 1 6 3 4 G、Q 1 6 3 6 K、H 3 1 4 0 K、H 3 1 4 0 R、H 3 1 4 0 L、および / または H 3 1 3 9 Y のうちの 1 つまたは複数を含む、列挙された実施形態 9 に記載の方法。

11 . c t D N A における P I 3 K C A 変異の存在が、ポリメラーゼ連鎖反応 ( P C R )、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 ( R T - P C R )、T a q M a n に基づくアッセイ、直接配列決定、または B e a m i n g からなる群から選択される技術によって検出される、上記の列挙された実施形態のいずれかに記載の方法。

12 . 投与ステップが、前記患者 1 人当たり約 60 m g ~ 約 120 m g を経口投与することを含む、列挙された実施形態 8 に記載の方法。

13 . 患者がその循環腫瘍 D N A ( c t D N A ) に P I K 3 C A 変異を含むと判定されたことに基づいて、治療有効量の 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 - イルアミンまたはその塩酸塩が前記患者に投与されることを特徴とする、癌の処置に使用するための 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 - イルアミンまたはその塩酸塩。

14 . 患者が P I K 3 C A 遺伝子における 1 つまたは複数の変異 R 2 6 3 Q、R 2 7 7 W、R 2 7 8 W、K 3 3 1 E、K 3 3 3 N、K 3 3 3 N、G 3 5 3 D、E 1 0 9 3 K、C 1 2 5 8 R、E 1 6 2 4 K、E 1 6 3 3 K、E 1 6 3 4 G、Q 1 6 3 6 K、H 3 1 4 0 K、H 3 1 4 0 R、H 3 1 4 0 L、および / または H 3 1 3 9 Y を有することに基づいて、治療有効量の 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 - イルアミンまたはその塩酸塩が前記患者に投与されることを特徴とする、列挙された実施形態 10 に記載の 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 - イルアミンまたはその塩酸塩。

15 . 癌を有する患者が、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 - イルアミンまたはその塩酸塩での処置に応答する見込みを予測する方法であって、患者から得られた腫瘍細胞を含む血液または血清試料を P I K 3 C A 変異の存在についてアッセイすることを含み、

a ) P I K 3 C A 変異の存在が、患者が 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 - イルアミンまたはその塩酸塩での処置に応答する見込みの増加を示し、

b ) P I K 3 C A 変異の非存在が、患者が 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 - イルアミンまたはその塩酸塩での処置に応答する見込みの減少を示す、方法。

16 . 腫瘍細胞が循環腫瘍細胞である、列挙された実施形態 15 に記載の方法。

10

20

30

40

50

17. 試料が循環腫瘍DNA (ctDNA) を含む、列挙された実施形態16に記載の方法。

18. 癌が、肺および気管支癌、前立腺癌、乳癌、膵臓癌、結腸および直腸癌、甲状腺癌、肝臓および肝内胆管癌、肝細胞癌、胃癌、神経膠腫/神経膠芽腫、子宮内膜癌、黒色腫、腎臓および腎盂癌、膀胱癌、子宮体部癌、子宮頸部癌、卵巣癌、頭頸部癌、多発性骨髄腫、食道癌、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、脳癌、口腔および咽頭癌、喉頭癌、小腸癌、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、ならびに絨毛結腸腺腫から選択される、列挙された実施形態7から17のいずれか1つに記載の方法。

19. 癌が、乳癌および頭頸部癌から選択される、列挙された実施形態7から17のいずれか1つに記載の方法。

20. 癌が乳癌である、列挙された実施形態7から17のいずれか1つに記載の方法。

21. 乳癌が、HR+、HER2陰性局所進行性、または転移性の乳癌である、前述の列挙された実施形態のいずれか1つに記載の方法。

#### 【0066】

当業者であれば、本発明の実践において使用することのできる、本明細書に記載のものと同様または均等な多くの方法および材料を認識するであろう。実際に、本発明は、記載される方法および材料にいかようにも限定されない。本発明の目的において、次の用語は以下のように定義される。

#### 【実施例】

#### 【0067】

##### < 実施例1 >

研究CBKM120F2302は、AI療法中または後に疾患が進行した、HR+、HER2陰性局所進行性、または転移性の乳癌を有する閉経後女性における、プラセボ+フルベストラントに対するブパリシブ+フルベストラントでの処置の効力および安全性を判定するために設計された、多施設ランダム化二重盲検プラセボ対照第III相試験であった。

#### 【0068】

この研究では、次の組み入れ基準および除外基準に従って患者を選択した。

組み入れ基準：

- 局所進行性または転移性の乳癌
- HER2陰性およびホルモン受容体陽性ステータス（一般的な乳癌の分類試験）
- 閉経後女性
- 腫瘍試料がバイオマーカー（PI3K活性化ステータス）の特定のためにNovartis指定実験室に輸送されなければならない
- アロマターゼ阻害剤処置中または後の乳癌の進行または再発
- 固形腫瘍の応答評価基準（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）1.1による、測定可能な疾患、または測定可能な疾患の非存在下での測定不可能な疾患の骨病変
- 臨床検査値によって定義される十分な骨髄および臓器機能

除外基準：

- PI3K阻害剤、AKT阻害剤、mTOR阻害剤、またはフルベストラントでの以前の処置
- 転移性疾患のための2回以上の化学療法歴
- 症候性脳転移
- コルチコステロイドまたは別の免疫抑制剤での処置の増加または慢性化（>5日）
- プロトコルで定義されるような活動性心臓病（心疾患）
- 不安（有害事象共通用語基準グレード>3）または鬱もしくは他の気分障害の病歴/証拠

- GAD-7（7-item Generalized Anxiety Disorder）気分スケールスコア 15、PHQ-9（9-item Patient Health Questionnaire）スコア 12、または自殺念慮に関

10

20

30

40

50

する P H Q - 9 の質問 9 に対する肯定的な応答

【 0 0 6 9 】

およそ 1 2 0 0 人の患者を 1 : 1 比でランダム化することにした。活性化 P I 3 K 経路ステータスを有する 3 3 4 人の患者を含め、最低で 8 4 2 人の患者が主要コホートにランダム化されるまで、登録を継続することにした。ランダム化された患者は、次の 2 つのコホートのうちの 1 つに含めた。

- 主要コホート：P I 3 K 経路活性化ステータスが既知（活性化または非活性化）の患者からなる

- P I 3 K 未知コホート：P I 3 K 経路ステータスが未知の患者から構成される

【 0 0 7 0 】

プロトコルの改正 2 に従い、研究参加時に必須の血液採取をプロトコルの改正 2 の一部として 2 0 1 3 年 6 月に実行した。c t D N A の試験は、ビーズ・乳化・増幅・磁気（BE AMing）技術を使用し、エクソン 1、5、7、9、および 2 0 における P I K 3 C A ホットスポット変異の存在を評価するように設計した。加えて、c t D N A による P I K 3 C A 変異ステータスに基づく事前に指定された探索的 P F S 分析を、統計分析計画に詳述した。

【 0 0 7 1 】

プロトコルの改正 3 に従い、全集団は、主要コホートおよび P I 3 K 未知コホートの両方を含むものと定義され、H R +、H E R 2 陰性乳癌集団全体を代表するものであった。

【 0 0 7 2 】

サイクル 1 の第 1 日に単独で投与されたフルベストラント 5 0 0 m g からなる 1 4 日間の導入処置期の後、サイクル 1 の第 1 5 日に、ブパリシブ + フルベストラントまたはプラセボ + フルベストラントの 2 つの処置アームのうちの 1 つに患者をランダム化（1 : 1）した。ランダム化は、P I 3 K 経路活性化ステータス（活性化、非活性化、または未知）および内臓疾患ステータス（存在または非存在）に従って層別化した。内臓疾患の非存在は、骨および / または皮膚、および / または節、および / または乳房、および / または軟部組織にのみ病変を有するものと定義し、内臓疾患の存在は、他のいずれかの場所における病変と定義した。

【 0 0 7 3 】

治験の第一目的は、ブパリシブ + フルベストラントでの処置が、次の集団において、現地の放射線学審査による無増悪生存期間（P F S）を、プラセボ + フルベストラントと比べて延長したかどうかを判定することであった。

- 全集団：P I 3 K 経路活性化ステータス（すなわち、活性化、非活性化、または未知）にかかわらず、ランダム化された全ての患者

- 主要コホート：P I 3 K 経路活性化ステータスが既知（活性化または非活性化のいずれか）であるランダム化された全ての患者

- 活性化 P I 3 K 経路亜集団：活性化 P I 3 K 経路ステータスを有するランダム化された全ての患者

【 0 0 7 4 】

P I 3 K 経路活性化ステータスは、アーカイブ腫瘍試料の分析に基づいて、次のように定義した。

- サンガー配列決定によって評価した場合に、P I K 3 C A 遺伝子のエクソン 1、7、9、もしくは 2 0 のうちの 1 つもしくは複数にある変異、および / または

- ホスホテンシン（phosphotensin）ホモログ（P T E N）発現の損失（免疫組織化学的検査 [ I H C ] によって 1 + レベルで P T E N を発現する腫瘍細胞が < 1 0 % であり、強度 > 1 + の腫瘍細胞染色がないこと）

【 0 0 7 5 】

研究への登録は 2 0 1 2 年 9 月に開始され、2 0 1 4 年 7 月に終了した。ブパリシブ（1 日に 1 0 0 m g）+ フルベストラント（5 0 0 m g）（n = 5 7 6）またはプラセボ + フルベストラント（5 0 0 m g）（n = 5 7 1）のいずれかの処置を受けるように、合計

10

20

30

40

50

1147人の患者をランダムに割り当てた(1:1)。主要コホートには851人の患者がランダム化された[ブパリシブ+フルベストラント:n=427、プラセボ+フルベストラント:n=424][活性化:n=372(43.7%)および非活性化:n=479(56.2%)]。この一次分析のカットオフ日は、2015年4月29日であった。  
【0076】

腫瘍評価は、ランダム化日の6週間後、またその後疾患進行まで8週間毎に行った。処置中および追跡期に腫瘍評価のために使用した画像データを集中的に収集し、盲検化した独立審査委員会により、前もって(prospectively)審査を行った。

【0077】

全ての患者の生存ステータスを、患者の処置中断の理由にかかわらず、3か月毎に追跡した(同意が撤回された場合、患者が生存追跡を拒否した場合、または患者が追跡不能となった場合を除く)。安全性または規制の要件を満たすために生存の更新情報が必要な場合は、3か月の追跡スケジュール外の追加の生存評価が許可された。

【0078】

独立データ監視委員会(IDMC)が、研究参加者の安全性、ブパリシブのPK、および効力(PFSに基づく無益性の理由による早期中止の評価基準)の監視を担い、治験が最高の科学的および倫理的水準で実施されることを保証し、報告されたデータに基づいて適切な勧告を行った。

【0079】

プロトコルに従った治験管理の透明性を保証するため、研究指揮委員会(SSC)を設立した。

【0080】

事前に指定された事象数に達した後(2015年4月29日のデータカットオフに対応)、最終的なPFS分析を2015年6月に行った。

【0081】

全集団における結果

全集団では、主な所見は次のとおりである。

- 全集団のベースライン特性は、2つの処置アーム間で概ね均衡しており、AIを含む過去の療法が失敗した後の進行性HR+乳癌患者集団と一致していた。
- 患者内訳：疾患の進行が処置中断の最も一般的な理由であった(ブパリシブ+フルベストラントアームにおいて患者の54.3%、プラセボ+フルベストラントアームにおいて73%)。プラセボ+フルベストラントアームにおいて1.8%の患者に対し、ブパリシブ+フルベストラントアームにおいて13.2%の患者で、有害事象(AE)が処置中断の主な理由として報告された(表1-1、患者内訳(全分析セット-全集団))。

【0082】

10

20

30



【表 2】

	ブパリスシブ+フルベストラント N=576 n (%)	プラセボ+フルベストラント N=571 n (%)	全患者 N=1147 n (%)	
<hr/>				
内訳理由				
<hr/>				
ランダム化された患者				
無処置	2 (0.3)	2 (0.4)	4 (0.3)	10
処置	574 (99.7)	569 (99.6)	1143 (99.7)	
処置された患者				
処置期継続中 <sup>1</sup>	93 (16.1)	94 (16.5)	187 (16.3)	20
処置終了	481 (83.5)	475 (83.2)	956 (83.3)	
無処置の理由				
医師の判断	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	30
有害事象	1 (0.2)	0	1 (0.1)	
死亡	0	1 (0.2)	1 (0.1)	
<hr/>				
処置終了の主な理由				
進行性疾患	313 (54.3)	417 (73.0)	730 (63.6)	30
有害事象	76 (13.2)	10 (1.8)	86 (7.5)	
対象/保護者の判断	51 (8.9)	18 (3.2)	69 (6.0)	
医師の判断	23 (4.0)	21 (3.7)	44 (3.8)	
死亡	7 (1.2)	5 (0.9)	12 (1.0)	
研究処置の不履行	8 (1.4)	1 (0.2)	9 (0.8)	
プロトコル逸脱	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.4)	
追跡不能	1 (0.2)	0	1 (0.1)	

<sup>1</sup> 2015 年 4 月 29 日のデータカットオフ時点で継続中の患者

## 【0083】

この研究は、全集団および主要コホートの両方で PFS に関するその主な目的を満たし、また、統計的有意性には達しなかったものの、アーカイブ腫瘍組織に基づく活性化 PI3K 経路垂集団における PFS の延長に関して、ブパリシブ+フルベストラントアームに有利な傾向が存在した（表 1 - 2）。

## 【0084】

【表 3】

表 1-2 現地画像審査による無増悪生存期間(FAS)

	全集団		主要コホート		活性化 PI3K 経路		
	ブパリシ ブ+フル ベストラ ント N=576	プラセボ +フルベ ストラ ント N=571	ブパリシ ブ+フル ベストラ ント N=427	プラセボ +フルベ ストラ ント N=424	ブパリシ ブ+フル ベストラ ント N=188	プラセボ +フルベ ストラ ント N=184	
PFS 事象数 - n (%)	349 (60.6)	435 (76.2)	271 (63.5)	324 (76.4)	116 (61.7)	144 (78.3)	10
打ち切り数 - n (%)	227 (39.4)	136 (23.8)	156 (36.5)	100 (23.6)	72 (38.3)	40 (21.7)	
PFS 中央値(mo)	<b>6.9</b>	<b>5.0</b>	<b>6.8</b>	<b>4.5</b>	<b>6.8</b>	<b>4.0</b>	
95% CI	6.8, 7.8	4.0, 5.2	5.0, 7.0	3.3, 5.0	4.9, 7.1	3.1, 5.2	
PFS 中央値の向上 (mo)	1.9		2.3		2.8		
ハザード比 (層別化コックスモ デル)	<b>0.78</b>		<b>0.80</b>		<b>0.76</b>		20
95% CI	0.67, 0.89		0.68, 0.94		0.60, 0.97		
片側 p 値 <sup>1</sup> (層別化ログランク 検定)	<0.001		0.003		0.014		

CI- 信頼区間、mo-月数、PFS-無増悪生存期間

<sup>1</sup> 全体で 2.5%のタイプ 1 誤差を制御するゲートキーピング法によって管理した場合、主要コホートの PFS は片側有意水準 2%で試験した。主要コホートの PFS が片側有意水準 2%で統計的に有意であったため、PI3K 経路活性化亜集団の PFS は片側有意水準 1%で試験した。主要コホートの PFS が片側有意水準 2%で統計的に有意であったため、全集団の PFS は片側有意水準 1.4%で試験した。

ログランク検定およびコックスモデルの両方を、PI3K 経路活性化ステータスおよび内臓疾患ステータスによって層別化した。活性化 PI3K 経路ステータスのうち、層別化ログランク検定およびコックス回帰モデルは、内臓疾患ステータスによって層別化した。

## 【 0 0 8 5 】

活性化 P I 3 K 経路亜集団における P F S の増加は、片側 p 値に基づく統計的に有意ではなかった。スクリーニング時に提供されたアーカイブ腫瘍組織において、P I 3 K 経路の活性化を評価し、サンガー配列決定による P I K 3 C A 変異（エクソン 1、7、9、または 20 における指定された変異）および / または免疫組織化学的検査による P T E N 発現の損失（< 10 %の細胞における 1 + の発現）と定義した。図 1 は、P I 3 K 活性化群（アーカイブ組織）におけるプラセボ + フルベストラントアームに対するブパリシブ + フルベストラントアームの P F S 生存確率（%）を示す。

## 【 0 0 8 6 】

全集団および主要コホートの両方で、およそ 2 か月の P F S 中央値の一貫した向上が、プラセボ + フルベストラントアームに対してブパリシブ + フルベストラントアームにおい

10

20

30

40

50

て観察された。活性化 P I 3 K 経路亜集団では、2 . 8 か月の向上が観察された。P F S の向上は、画像の現地審査と独立中央審査との間で一貫していた。

【 0 0 8 7 】

また、全奏効率 (ORR) および臨床利益率 (CBR) の両方が、ブパリシブ + フルベストラントに有利な向上を示唆した (表 1 - 3)。

【 0 0 8 8 】

【表 4】

表1-3 客観的奏効率および臨床利益率(全分析セット-全集団)

	ブパリシブ+フルベストラント N=576		プラセボ+フルベストラント N=571	
	(%)	95% CI	n (%)	95% CI
客観的奏効率(ORR: CR+PR)	11.8	(9.3, 14.7)	7.7	(5.7, 10.2)
奏効期間中央値(月数)	7.4		7.5	
臨床利益率(CR+PR および SD+非 CR/非 PD>24 週間)	43.8	(39.7, 47.9)	42.0	(37.9, 46.2)

- ブパリシブの全体的な安全性および忍容性プロファイルは、単一アームおよび併用研究における過去の経験ならびに P I 3 K 阻害剤のクラス効果と一致しており、報告された有害事象 (A E) は、概ね管理可能であった (プロトコルで提供される指針に基づく)。

【 0 0 8 9 】

P I K 3 C A c t D N A 集団における結果

循環腫瘍 DNA (c t D N A) に基づく前もって定義された分析において、臨床的に意義のある処置効果が観察された。処置をランダムに割り当てられた 1 1 4 7 人中 5 8 7 人の患者 (5 1 . 2 %) において、循環腫瘍 DNA を首尾よく収集し、分析した (表 1 - 4)。収集した全 5 8 7 個の血漿試料が、適合するアーカイブ腫瘍組織試料を有した。c t D N A 分析は事前に計画し、研究データベースロックの前にデータを生成した。c t D N A を抽出し、B E A M i n g 技術を使用してエクソン 1、7、9、および 2 0 における機能的ホットスポットを含む 1 5 個のホットスポット P I K 3 C A 変異について分析する特定の目的のために、試料を適切に収集し、輸送および保管の準備をした。B E A M i n g 技術は、P I K 3 C A 変異を有するさらに 1 8 . 5 % の試料を検出する能力をもたらした。

【 0 0 9 0 】

これら 5 8 7 人の患者のうち、2 0 0 人は c t D N A 由来 P I K 3 C A <sup>m u t</sup> であり、3 8 7 人は c t D N A 由来 P I K 3 C A <sup>w t</sup> であった。c t D N A 由来 P I K 3 C A <sup>m u t</sup> を有する 2 0 0 人の患者のうち、8 7 人 (4 3 . 5 %) はブパリシブ + フルベストラントでの処置を受け、1 1 3 人 (5 6 . 5 %) はプラセボ + フルベストラント療法を受けた。c t D N A 由来 P I K 3 C A <sup>w t</sup> を有する 3 8 7 人の患者のうち、1 9 9 人 (5 1 . 4 %) はブパリシブ + フルベストラントでの処置を受け、1 8 8 人 (4 8 . 6 %) はプラセボ + フルベストラントを受けた。2 0 1 5 年 4 月 2 9 日のデータカットオフ時点では、c t D N A データが入手可能な患者のおよそ 2 0 % が研究継続中であった。

【 0 0 9 1 】

## 【表 5】

表1-4 分析セット

分析セット	ブパリシブ+フルベストラント N=576 n (%)	プラセボ+フルベストラント N=571 n (%)	全患者 N=1147 n (%)
全分析セット	576 (100.0)	571 (100.0)	1147 (100.0)
ctDNA を有しない患者	290 (50.3)	270 (47.3)	560 (48.8)
ctDNA を有する患者	286 (49.7)	301 (52.7)	587 (51.2)
ctDNA 変異体( <i>PIK3CA<sup>mut</sup></i> )	87 (15.1)	113 (19.8)	200 (17.4)
ctDNA 野生型( <i>PIK3CA<sup>WT</sup></i> )	199 (34.5)	188 (32.9)	387 (33.7)
安全性セット	573 (99.5)	570 (99.8)	1143 (99.7)
ctDNA を有しない患者	288 (50.3)	269 (47.2)	557 (48.7)
ctDNA を有する患者	285 (49.7)	301 (52.8)	586 (51.3)
ctDNA 変異体( <i>PIK3CA<sup>mut</sup></i> )	87 (15.2)	112 (19.6)	199 (17.4)
ctDNA 野生型( <i>PIK3CA<sup>WT</sup></i> )	198 (34.6)	189 (33.2)	387 (33.9)
ctDNA – 循環腫瘍 DNA			

10

20

## 【0092】

ctDNA 亜集団におけるベースライン人口統計および疾患特性は、全集団と一致しており、AI療法に対して不応性のHR+、HER2陰性乳癌を有する患者集団を反映した。

## 【0093】

患者内訳：データカットオフ時点で、ctDNAデータが入手可能な患者のおよそ20%が研究継続中であり、PIK3CA<sup>mut</sup>集団ではより大きな割合の患者がブパリシブ処置レジメンの療法を継続して受けていた。PIK3CA<sup>mut</sup>集団では、疾患の進行が処置中断の最も一般的な理由であった（ブパリシブ+フルベストラントアームにおいて患者の49.4%、プラセボ+フルベストラントアームにおいて73.5%）（表1-5）。

30

## 【0094】

【表 6】

表1-5 ctDNAを有する患者の患者内訳

	ctDNA 由来 <i>PIK3CA</i> <sup>mut</sup> N=200		ctDNA 由来 <i>PIK3CA</i> <sup>WT</sup> N=387	
	ブパリシブ+ フルベストラ ント	プラセボ+フ ルベストラ ント	ブパリシブ+ フルベストラ ント	プラセボ+フ ルベストラ ント
	N=87	N=113	N=199	N=188
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ランダム化された患者				
無処置	0	1 (0.9)	0	0
処置	87(100.0)	112 (99.1)	199(100.0)	188(100.0)
処置された患者				
処置期継続中	17 (19.5)	13 (11.5)	37 (18.6)	51 (27.1)
処置終了	70 (80.5)	99 (87.6)	162 (81.4)	137 (72.9)
処置終了の主な理由				
進行性疾患	43 (49.4)	83 (73.5)	107 (53.8)	122 (64.9)
有害事象	9 (10.3)	3 (2.7)	26 (13.1)	1 (0.5)
対象/保護者の判断	8 (9.2)	3 (2.7)	13 (6.5)	6 (3.2)
医師の判断	6 (6.9)	4 (3.5)	11 (5.5)	7 (3.7)
死亡	1 (1.1)	3 (2.7)	3 (1.5)	1 (0.5)
研究処置の不履行	2 (2.3)	1 (0.9)	1 (0.5)	0
プロトコル逸脱	1 (1.1)	2 (1.8)	0	0
追跡不能	0	0	1 (0.5)	0
ctDNA – 循環腫瘍 DNA				

## 【0095】

ctDNA 由来 *PIK3CA*<sup>mut</sup> 亜集団の効力分析は、次のことを示した。

- プラセボ + フルベストラントアームと比較して、ブパリシブ + フルベストラント処置アームにおける進行または死亡のリスクの臨床的に有意義な 44% の低減 (HR 0.56、95% CI: 0.39, 0.80)、および PFS 中央値の 3.2 か月から 7.0 か月への 3.8 か月の延長 (表 1 - 6)。このような PFS 利益は ctDNA 由来 *PIK3CA*<sup>WT</sup> 亜集団では認められず (HR 1.05、95% CI: 0.82, 1.34)、PFS 中央値は両処置アームで 6.8 か月であった。

## 【0096】

10

20

30

40

## 【表 7】

表1-6 現地画像審査によるctDNAを有する患者の無増悪生存期間分析(FAS)

	ctDNA 由来 <i>PIK3CA</i> <sup>mut</sup>		ctDNA 由来 <i>PIK3CA</i> <sup>WT</sup>		
	ブパリシブ+	プラセボ+フ	ブパリシブ+	プラセボ+フ	
	フルベスト	ルベストラ	フルベスト	ルベストラ	
	ラント	ント	ラント	ント	10
	N=87	N=113	N=199	N=188	
PFS 中央値(mo)	7.0	3.2	6.8	6.8	
95% CI	5.0, 10.0	2.0, 5.1	4.7, 8.5	4.7, 8.6	
PFS 中央値の向上(mo)	3.8		0		
ハザード比(非層別化)	0.56		1.05		
95% CI	0.39, 0.80		0.82, 1.34		20
CI – 信頼区間、ctDNA – 循環腫瘍 DNA、mo – 月数、PFS – 無増悪生存期間					

## 【0097】

これは、図 2 に示されている。

- ctDNA 由来 *PIK3CA*<sup>mut</sup> であるとみなされた 200 個の試料で不一致が認められ、ここで、アーカイブ組織における *PIK3CA* ステータスは、サンガー配列決定によると、99 個が変異体であり、64 個が野生型であり、36 個が未知であった。PFS 利益は、サンガー配列決定変異ステータスにかかわらず、ctDNA 由来 *PIK3CA*<sup>mut</sup> 亜集団で、3 つ全てのサンガー亜群において維持されている。サンガー *PIK3CA* 野生型を有した 64 人の患者では、PFS 中央値が 1.5 か月に対して 4.6 か月と、約 3 か月の臨床的に有意義な向上があり (HR = 0.58)、ブパリシブアームが有利であった (表 1 - 7)。

## 【0098】

表1-7 現地画像審査、およびサンガー配列決定によるPIK3CA変異ステータスによる、ctDNA PIK3CA変異体およびWTT亜群における無増悪生存期間

	N (%)	事象/N (%)	PFS 中央値(mo) (95% CI)		非層別化 HR
		ブパリシブ+フルベストラン ト	プラセボ+フルベストラン ト	ブパリシブ+フルベストラン ト	プラセボ+フル (95% CI)
PIK3CA <sup>mut</sup>	200 (17.4)	48/87 (55.2)	90/113 (79.6)	7.0 (5.0, 10.0)	3.2 (2.0, 5.1) 0.56 (0.39, 0.80)
サンガー 変異型	99 (8.6)	23/42 (54.8)	46/57 (80.7)	7.1 (4.6, 10.0)	3.4 (2.0, 5.3) 0.58 (0.35, 0.96)
サンガー 野生型	64 (5.6)	17/27 (63.0)	29/37 (78.4)	4.6 (3.3, 15.1)	1.5 (1.4, 5.1) 0.58 (0.32, 1.05)
サンガー 未知	36 (3.1)	7/17 (41.2)	15/19 (78.9)	7.0 (5.0, NE)	5.1 (1.4, 14.2) 0.44 (0.18, 1.10)

【表 8 - 2】

	N (%)	事象/N (%)	PFS 中央値(mo) (95% CI)		非層別化 HR (95% CI)	
			プラセボ+フル	プラセボ+フル	プラセボ+フル	プラセボ+フル
			ベストラント	ベストラント	ベストラント	ベストラント
			ト	ト	ト	ト
<i>PIK3CA</i> <sup>wt</sup>	387 (33.7)	124/199 (62.3)	126/188 (67.0)	6.8 (4.7, 8.5)	6.8 (4.7, 8.6)	1.05 (0.82, 1.34)
サンガー 変異型	40 (3.5)	10/21 (47.6)	10/19 (52.6)	4.4 (1.6, NE)	10.7 (3.0, NE)	1.18 (0.49, 2.85)
サンガー 野生型	243 (21.2)	82/123 (66.7)	84/120 (70.0)	5.1 (3.5, 8.5)	4.7 (3.3, 8.5)	0.98 (0.72, 1.32)
サンガー 未知	100 (8.7)	31/54 (57.4)	29/46 (63.0)	8.5 (5.7, 8.9)	6.9 (5.1, 14.2)	1.15 (0.69, 1.91)
CI - 信頼区間、ctDNA - 循環腫瘍 DNA、HR - ハザード比、mo - 月数、NE - 評価不能、PFS - 無増悪生存期間						

10

20

30

40

全奏効率および臨床利益率：ブパリシブ + フルベストラント処置アームの O R R は、

50



プラセボ + フルベストラントアームの 3.5%と比較して 18.4%であり、それぞれの CBR は、47.1%対 31.9%であった。ctDNA 由来 PIK3CA<sup>mut</sup> 亜集団における奏効期間中央値は、ブパリシブ対対照アームで 7.5 か月対 4.5 か月であった (表 1 - 8)。

【0100】

【表 9】

表1-8 ctDNA亜集団における客観的奏効率および臨床利益率

	ctDNA 由来 PIK3CA <sup>mut</sup>		ctDNA 由来 PIK3CA <sup>WT</sup>	
	ブパリシブ+ フルベストラ ント N=87	プラセボ+フ ルベストラ ント N=113	ブパリシブ+ フルベストラ ント N=199	プラセボ+フ ルベストラ ント N=188
客観的奏効率(%)	18.4	3.5	11.6	10.6
95% CI	10.9, 28.1	1.0, 8.8	7.5, 16.8	6.6, 16.0
レスポnderの奏効期間 中央値(月数)	7.5	4.5	7.4	11.1
臨床利益率 <sup>1</sup> (%)	47.1	31.9	42.7	50.0
95% CI	36.3, 58.1	23.4, 41.3	35.7, 49.9	42.6, 57.4

<sup>1</sup> 臨床利益率 = 24 週間以上の、完全奏効、部分奏効、または安定状態のうちの最良応答

CI- 信頼区間、ctDNA- 循環腫瘍 DNA

- ctDNA 由来 PIK3CA<sup>mut</sup> ステータスに基づくウォーターフォールプロットは、プラセボ + フルベストラントを受けた患者と比較して、ブパリシブ + フルベストラントで処置されたより多くの患者が、腫瘍縮小を経験したことを示した (図 3)。

- PIK3CA<sup>mut</sup> 亜集団の OS においてブパリシブ + フルベストラントアームに有利な傾向 (HR 0.62、95%CI: 0.36, 1.05) (図 4)。ただし、これらのデータは現時点では未熟である (データカットオフ時点では、ブパリシブ + フルベストラントおよびプラセボ + フルベストラントアームで、それぞれ 21 件および 37 件の死亡が報告されている)。

【0101】

ctDNA 由来 PIK3CA<sup>WT</sup> 亜集団の効力分析は、次のことを示した。

- ctDNA 由来 PIK3CA<sup>WT</sup> と分類された患者には PFS 利益がなかった (両アームの PFS 中央値は 6.8 か月であった) (HR 1.05、95%CI: 0.82, 1.34) (表 1 - 6)。

- PIK3CA 変異を有する 276 人の患者に基づいて PFS を分析したとき、サンガー配列決定を使用したアーカイブ腫瘍組織におけるサンガー配列決定によって判定した場合に、PFS 中央値の 3.8 か月の延長は観察されなかった。PFS 中央値は、プラセボ + フルベストラントアームで 4.7 か月に対し、ブパリシブ + フルベストラントアームで

5.3 か月であった (HR 0.81、95%CI: 0.60, 1.08)。

- ctDNA 由来 PIK3CA<sup>WT</sup> 亜集団の 2 つの処置アーム間の OS の差は、現時点では観察されていない (図 4)。

- 腫瘍組織における ctDNA 対サンガー配列決定による PIK3CA 変異ステータス評価の間に不一致が観察された。表 1 - 7 に示されるように、ctDNA 由来 PIK3CA<sup>mut</sup> を有する 200 個の試料のうち、99 個は変異を有し、64 個は PIK3CA 野生型であり、36 個はアーカイブ腫瘍組織中の PIK3CA のステータスが未知であった。ctDNA 由来 PIK3CA<sup>WT</sup> であるとみなされた 387 個の試料でも不一致が認められ、ここで、アーカイブ腫瘍組織における PIK3CA ステータスは、サンガー配列決定によると、243 個が野生型であり、40 個が変異体であり、100 個が未知であった。

- PFS 利益は、サンガー配列決定による変異ステータスにかかわらず、ctDNA 由来 PIK3CA<sup>mut</sup> 亜群において維持された (表 1 - 7)。

#### 【0102】

次の表 1 - 9 は、この研究におけるアーカイブ腫瘍組織中の PIK3CA 変異ステータスに基づく処置レジメンの効力の比較を提供する。

#### 【0103】

## 【表 10】

表1-9 アーカイブ腫瘍組織およびベースラインctDNA試料におけるPIK3CA変異ステータスに基づく研究レジメンの効力

PIK3CA ステータス	処置	サンガー配列決定によって分析したアーカイブ腫瘍試料に基づくデータ		BEAMing アッセイによって ctDNA 中の PIK3CA を分析した血漿試料に基づくデータ	
		mPFS (95% CI) 月数 事象 n/N	HR (95%CI)	mPFS (95% CI) 月数 事象 n/N	HR (95%CI)
PIK3CA 変異型	プラセボ	4.7 (3.2, 6.3) n/N=106/140	0.80 (0.6-1.08)	3.2 (2-5.1) n/N=90/113	0.56 (0.39-0.80)
	調査アーム	5.3 (4.6, 7.1) n/N=81/136		7 (5-10) n/N=48/87	
エクソン 9 変異型	プラセボ	3.7 (1.9, 9.4) n/N=45/57	0.80 (0.5-1.28)	3.2 (1.4-5.1) n/N=41/52	0.6 (0.36-0.99)
	調査アーム	7.9 (4.2, 10.0) n/N=29/51		7.9 (4.6-10.5) n/N=25/43	
エクソン 20 変異型	プラセボ	5.0 (3.1, 5.8) n/N=53/71	0.83 (0.56-1.24)	3.2 (1.4-5.2) n/N=46/55	0.46 (0.26-0.80)
	調査アーム	5.1 (4.2, 6.8) n/N=45/72		7.1 (4.6-NA) n/N=18/36	
野生型	プラセボ	4.2 (3.2, 5.0) n/N=224/292	0.79 (0.65-0.96)	6.8 (4.7-8.6) n/N=126/188	1.02 (0.79-1.30)
	調査アーム	6.9 (4.6, 7.7) n/N=187/292		6.8 (4.7-8.5) n/N=124/199	

10

20

30

40

## 【0104】

データのロバスト性

全体として、ctDNA亜集団は、患者および疾患の特性ならびに過去の療法という点で、全集団と一致していた。しかしながら、いくつかの不均衡の可能性が2つの処置アーム間で認められ、これらが処置利益の評価に影響したと仮定されうる。

## 【0105】

ctDNA由来PIK3CA<sup>WT</sup>亜集団に対してctDNA由来PIK3CA<sup>mut</sup>亜集団で観察された処置効果のロバスト性をさらに調査するため、追加の補助分析を行った。

50

## 【0106】

## 多変量分析

c t D N A 由来の c t D N A P I K 3 C A <sup>m u t</sup> および c t D N A 由来 P I K 3 C A <sup>w t</sup> の亜集団全体でのベースライン特性の遡及的評価は、次の関連性のある不均衡の可能性を特定した。

- c t D N A 由来 P I K 3 C A <sup>m u t</sup> 亜集団（ブパリシブ+フルベストラント対プラセボ+フルベストラント）：

- 初期診断から研究参加までの時間の中央値：73.8対51.3か月  
 - 内臓疾患：患者の60.9%対68.1%（主に、同様の割合の患者[3%対36.3%]が肝臓転移を報告したことによる、肺転移を有する患者の割合の差[27.6%対37.2%]に起因する）

- c t D N A 由来 P I K 3 C A <sup>w t</sup> 亜集団：

- 初期診断から研究参加までの時間の中央値：78.5対63.7か月  
 - 転移状況における化学療法：20.1%対29.8%

## 【0107】

初期診断後の進行までの時間の中央値は、P I K 3 C A <sup>m u t</sup> および P I K 3 C A <sup>w t</sup> 亜集団の両方で、ブパリシブ+フルベストラント処置アームにおいて、より高かった（したがって、潜在的により低悪性度の疾患を示しうる）。しかしながら、初期診断から研究参加までの時間で観察された差は、次の理由から大部分が否定された。

a. 全集団および全亜群で同様の差が認められたが、これらは同じ重要性の臨床利益に結びつかなかった。

b. この差は、初期診断から最初の再発までの時間でほぼ完全に説明された。後の処置成果に関する疾患予後（または疾患の経過）は、最初の再発後の全患者で同様であるように思われる。

c. 直近の療法での進行までの時間の中央値は両処置アームで同様であり、c t D N A 由来 P I K 3 C A <sup>m u t</sup> 亜集団の研究参加時点での比較可能な病状（P I K 3 C A <sup>m u t</sup> 集団におけるわずかな差、すなわち15.9対13.6か月）を示唆する。

## 【0108】

これらの不均衡があったので、多変量コックス回帰分析を行い、共変量調整した処置効果の推定値、すなわち調整ハザード比を得た。これらの調整ハザード比は、一次ハザード比のロバスト性、およびc t D N A 亜集団において不均衡であった潜在的なベースライン予後因子に対するその感度の評価を可能にする。採用した手法は次のとおりであった。

- 次の因子：処置、共変量：内臓疾患、診断から最初の再発までの時間 24か月、最後の処置から進行までの時間 6か月を用いた多変量コックス回帰モデルに基づいて、変量調整した処置効果の推定値を得た。

- 内臓疾患、診断から最初の再発までの時間 24か月、および最後の処置から進行までの時間 6か月について、共変量相互作用による処置を調査した。各共変量について、処置、共変量、および共変量相互作用による処置を含むモデルを考慮した。

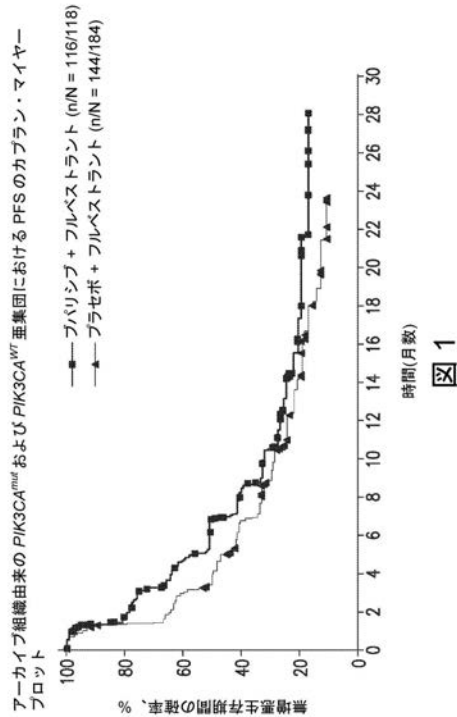
## 【0109】

処置-共変量の相互作用項が統計的に有意でなかったため、多変量コックス分析からの結果は、処置および内臓疾患、最後の処置から進行までの時間、または診断から最初の再発までの時間の間の相互作用の証拠を示さなかった。c t D N A 由来 P I K 3 C A <sup>m u t</sup> 亜集団における共変量調整した処置効果の推定値は、未調整ハザード比（H R 0.56、95% C I : 0.39, 0.81）と一致した。

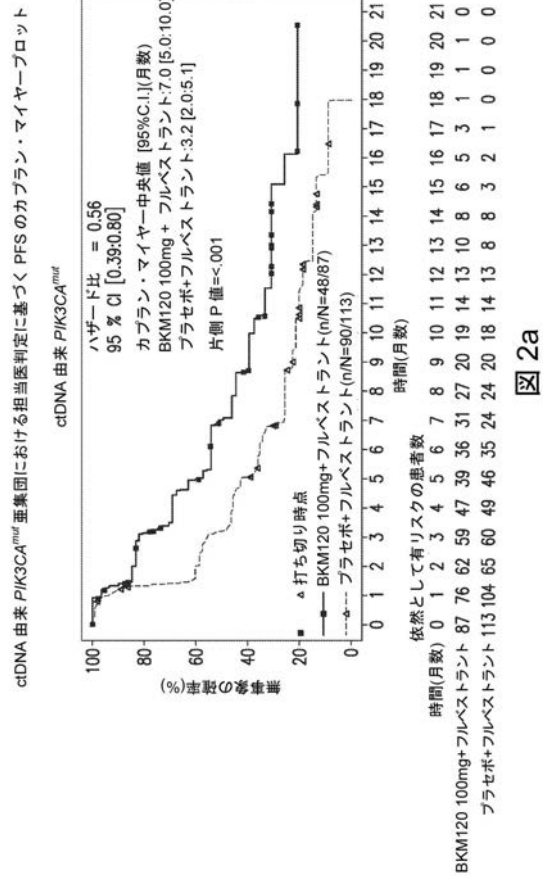
## 【0110】

結論として、これらのデータは、ベースライン特性に観察された不均衡が処置効果の推定値に影響しなかったことを示唆する。

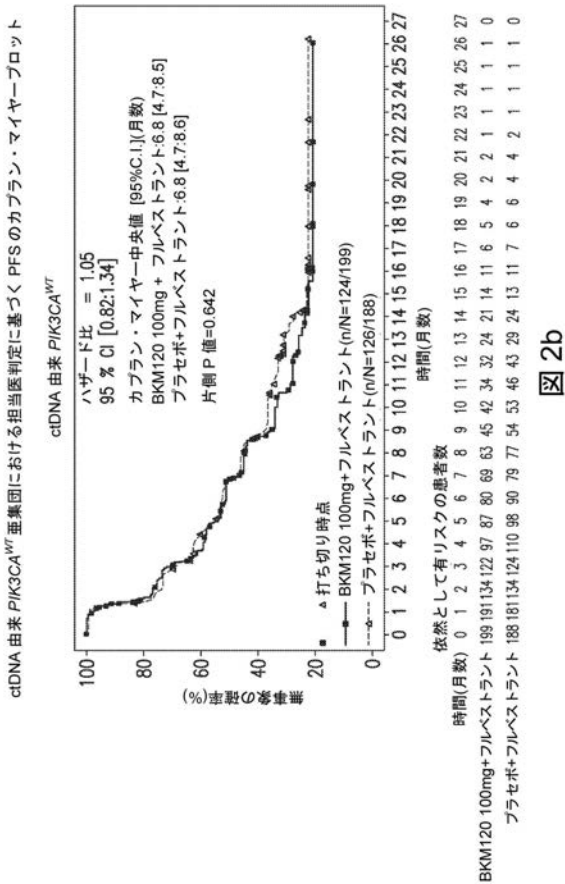
【図 1】



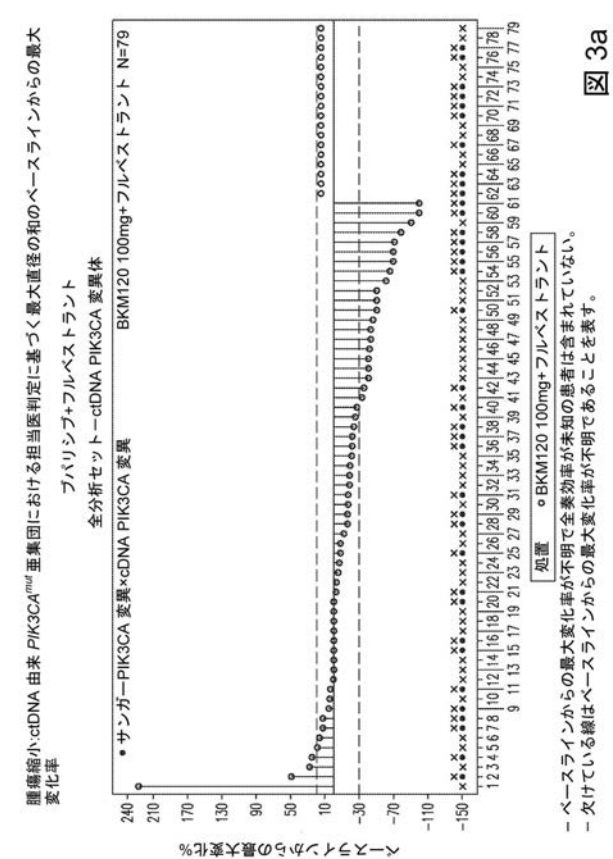
【図 2 - 1】



【図 2 - 2】



【図 3 - 1】



【図 3 - 2】

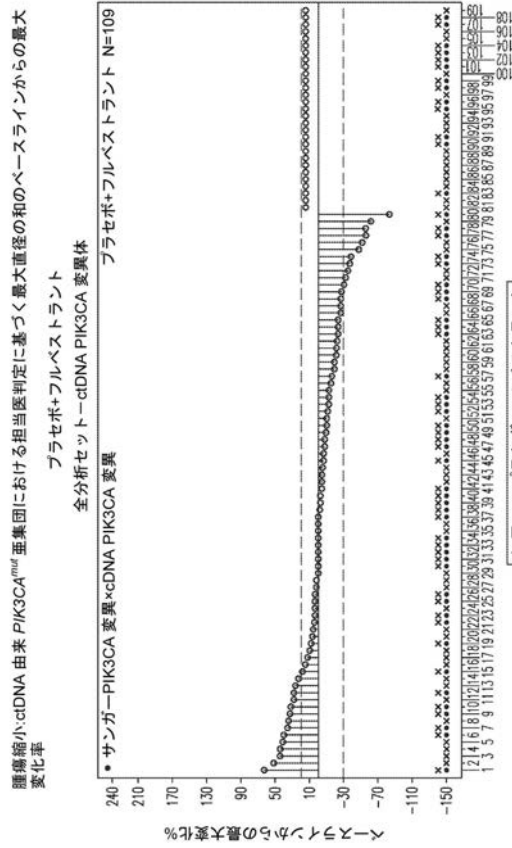


図 3b

ベースラインからの最大変化率が不明で全奏効率が未知の患者は含まれていない。  
- 欠けている線は、ベースラインからの最大変化率が不明であることを表す。

【図 4 - 1】

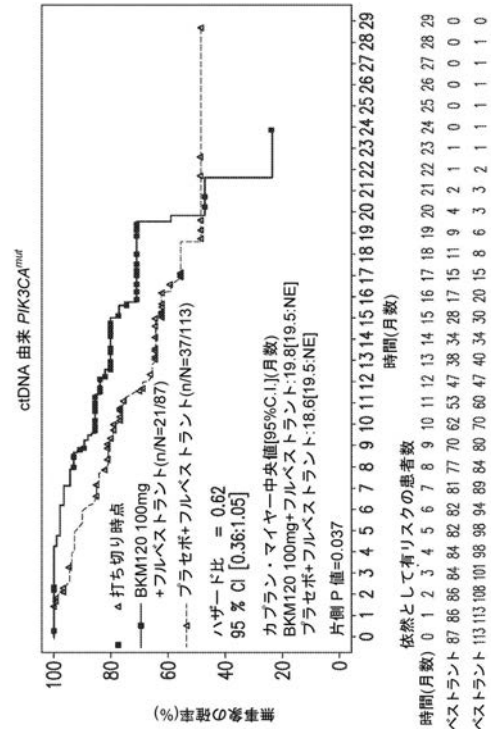
cDNA 由来  $PIK3CA^{mut}$  亜集団における OS のカプラン・マイヤープロット

図 4a

【図 4 - 2】

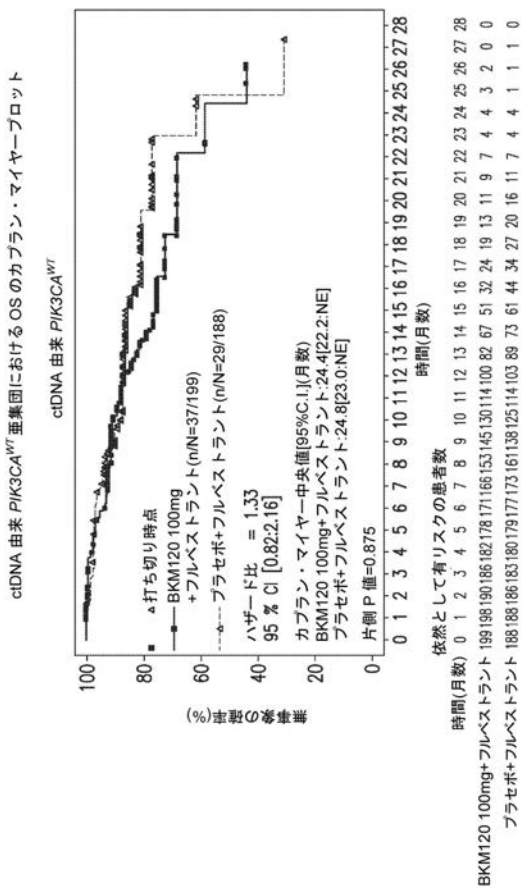


図 4b

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2016/057208

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/4439 A61K31/5377 C12Q1/68 C12N15/11 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 C12Q C12N		
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) EP0-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Payal D. Shah ET AL: "Abstract PD5-3: Phase I trial: PI3K[alpha] inhibitor BYL719 plus aromatase inhibitor (AI) for patients with hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC)", Cancer Research, 1 May 2015 (2015-05-01), pages 1-4, XP055338223, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/PD5-3">http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/PD5-3</a> [retrieved on 2017-01-24] the whole document ----- -/--	1-3, 5-13,15, 19-21, 23-27
<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		Date of mailing of the international search report
26 January 2017		02/02/2017
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
		Cielen, Elsie

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2016/057208

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>CRISTIAN MASSACESI ET AL: "Overcoming Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Activation in Breast Cancer: Emerging PI3K Inhibitors", THE JOURNAL OF ONCOPATHOLOGY, vol. 3, no. 1, 1 February 2015 (2015-02-01), pages 27-39, XP055338028, ISSN: 2052-5931, DOI: 10.13032/tjop.2052-5931.100107 abstract page 30, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 1 page 32, column 2, paragraph 2 - page 34, column 2, paragraph 2 BELLE-2, BELLE-4; table 3 Neo-PHOEBE; table 4 page 37, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 2</p> <p>-----</p>	1-12, 14-27
X	<p>C. FRITSCH ET AL: "Characterization of the Novel and Specific PI3K Inhibitor NVP-BYL719 and Development of the Patient Stratification Strategy for Clinical Trials", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 13, no. 5, 7 March 2014 (2014-03-07), pages 1117-1129, XP055139206, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0865 abstract</p>	1-9, 14-16, 24-26
Y	<p>page 1118, column 1, paragraph 3 page 1119, column 1, paragraph 2 page 1122, column 1, last paragraph - column 2, paragraph 1 figures 2, 3, 5 page 1124, column 2, paragraph 2 page 1126, column 2, paragraph 2 page 1127, column 1, last paragraph - page 1128, column 1, paragraph 1 page 1128, column 1, last paragraph - column 2, paragraph 1</p> <p>----- -/--</p>	10-13, 19-23



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2016/057208

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>CHIYA OSHIRO ET AL: "PIK3CA mutations in serum DNA are predictive of recurrence in primary breast cancer patients", BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT., vol. 150, no. 2, 4 March 2015 (2015-03-04), pages 299-307, XP055338150, US  ISSN: 0167-6806, DOI: 10.1007/s10549-015-3322-6  abstract  page 299, column 2, paragraph 1 - page 300, column 1, paragraph 2  page 304, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 1  page 306, column 1, paragraph 1  -----</p>	10-13, 19-23
X	<p>Dejan Juric ET AL: "Abstract CT-01: BYL719, a next generation PI3K alpha specific inhibitor: Preliminary safety, PK, and efficacy results from the first-in-human study", Cancer Research AACR 103rd Annual Meeting Abstracts, 15 April 2012 (2012-04-15), pages 1-3, XP055337823,  Retrieved from the Internet:  URL:http://cancerres.aacrjournals.org/content/72/8_Supplement/CT-01 [retrieved on 2017-01-23]  the whole document  -----</p>	1-3, 5-13,15, 19-21, 23-27
X	<p>JOHAN F. VANSTEENKISTE ET AL: "Safety and Efficacy of Buparlisib (BKM120) in Patients with PI3K Pathway-Activated Non-Small Cell Lung Cancer", JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY, vol. 10, no. 9, 1 September 2015 (2015-09-01), pages 1319-1327, XP055338229, Philadelphia, PA, US  ISSN: 1556-0864, DOI: 10.1097/JTO.0000000000000607  abstract  page 1320, column 1, paragraph 5 - column 2, paragraph 2  page 1320, column 2, last paragraph - page 1321, column 1, paragraph 1  table 2  page 1325, column 2, paragraph 2 - page 1326, column 1, paragraph 2  page 1326, column 2, paragraph 2  -----  -/--</p>	1,2,4,6, 9,13,14, 16,24
A	<p>abstract  page 1320, column 1, paragraph 5 - column 2, paragraph 2  page 1320, column 2, last paragraph - page 1321, column 1, paragraph 1  table 2  page 1325, column 2, paragraph 2 - page 1326, column 1, paragraph 2  page 1326, column 2, paragraph 2  -----  -/--</p>	10-12, 19-22

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2016/057208

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 2013/144249 A1 (NOVARTIS AG [CH]; FURET PASCAL [CH]; FRITSCH CHRISTINE [CH]; MAIRA SAU) 3 October 2013 (2013-10-03)</p> <p>page 3, paragraph 1</p> <p>page 11, paragraph 3</p> <p>page 12, paragraph 4</p> <p>page 13, paragraph 3 - page 14, paragraph 1</p> <p>page 17, paragraph 2</p> <p>page 18, paragraph 4</p> <p>page 21, paragraph 2</p> <p>page 26, paragraph 1</p> <p>claims 10-12, 14, 16, 20, 24, 25</p> <p>-----</p>	<p>1-3, 5-10,13, 15,19-26</p>
A	<p>WO 2015/172085 A2 (SLOAN KETTERING INST CANCER [US]) 12 November 2015 (2015-11-12)</p> <p>page 2, lines 6-33</p> <p>page 8, lines 16-23</p> <p>page 9, lines 30-34</p> <p>page 18, lines 16-34</p> <p>page 19, lines 28-34</p> <p>claims 1-5, 9, 19, 27, 29</p> <p>-----</p>	<p>1-27</p>
X,P	<p>Leah Lawrence: "Buparlisib Benefits Women With PIK3CA Mutations in ctDNA", SABCS 2015, Breast Cancer, 11 December 2015 (2015-12-11), pages 1-3, XP055337772,</p> <p>Retrieved from the Internet: URL:<a href="http://www.cancernetwork.com/sabcs-2015/buparlisib-benefits-women-pik3ca-mutations-circulating-tumor-dna">http://www.cancernetwork.com/sabcs-2015/buparlisib-benefits-women-pik3ca-mutations-circulating-tumor-dna</a> [retrieved on 2017-01-23]</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	<p>1-4, 6-14, 16-22, 24-27</p>

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2016/057208

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013144249 A1	03-10-2013	AR 090544 A1	19-11-2014
		AU 2013241752 A1	25-09-2014
		CA 2866127 A1	03-10-2013
		CL 2014002576 A1	23-01-2015
		CN 104271136 A	07-01-2015
		CO 7091176 A2	21-10-2014
		EA 201491787 A1	30-01-2015
		EP 2830621 A1	04-02-2015
		HK 1200723 A1	14-08-2015
		JP 2015514080 A	18-05-2015
		KR 20140138771 A	04-12-2014
		NZ 628596 A	30-10-2015
		PH 12014502168 A1	10-12-2014
		SG 10201608001R A	29-11-2016
		SG 11201405169S A	30-10-2014
		TW 201345525 A	16-11-2013
		US 2015111927 A1	23-04-2015
		WO 2013144249 A1	03-10-2013
-----			
WO 2015172085 A2	12-11-2015	CA 2948351 A1	12-11-2015
		WO 2015172085 A2	12-11-2015
-----			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 K 31/337 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/337	
<b>A 6 1 K 31/436 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/436	
<b>A 6 1 K 31/519 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/519	
<b>A 6 1 K 31/513 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/513	
<b>A 6 1 K 31/4196 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4196	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	

(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, RO, 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, DJ, 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, KW, 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

(72) 発明者 ディートマソ, エマニュエル  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレーテッド内

F ターム(参考) 4C084 AA19 NA05 ZB26  
4C085 AA14 BB01 EE03  
4C086 AA01 AA02 BC02 BC43 BC46 BC60 BC73 BC74 BC82 CB09  
CB22 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14  
ZB26