

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0108085

(43) 공개일자 2022년08월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/553 (2006.01) **A61K 31/4196** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) **A61K 31/565** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/553 (2013.01)
A61K 31/4196 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7020840
- (22) 출원일자(국제) 2020년12월01일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년06월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/062673
- (87) 국제공개번호 WO 2021/113219
 국제공개일자 2021년06월10일
- (30) 우선권주장
 62/943,185 2019년12월03일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
- (71) 출원인
 제넨테크, 인크.
 미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
 쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
- (72) 발명자
 라우츨, 제니퍼 오'하라
 미국 94080 캘리포니아주 사우쓰샌프란시스코 디
 엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
 마모우나스, 마이클 조셉
 미국 94080 캘리포니아주 사우쓰샌프란시스코 디
 엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 장덕순, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **유방암 치료를 위한 병용 요법****(57) 요약**

PI3K 억제제 (예를 들어, 이나볼리십), CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립), 및 폴베스트란트를 포함하는 병용 요법; 및 치료적 유효량의 이나볼리십, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립), 및 폴베스트란트 또는 레트로졸을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (바람직하게는 PIC3CA 돌연변이가 있는 환자)에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 (HR+/HER2-) 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 31/565 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

슈츠만, 제니퍼 리

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰샌프란시스코 디엔
에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

프리맨, 로리 시켈스

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰샌프란시스코 디엔
에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

후양, 지안

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰샌프란시스코 디엔
에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

(30) 우선권주장

62/946,400 2019년12월10일 미국(US)

63/014,965 2020년04월24일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이며,

- (i) 이나볼리십,
- (ii) 팔보시클립, 및
- (iii) 폴베스트란트

를 포함하는 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하고,

이때 상기 병용 요법은 28일 사이클에 걸쳐 투여되는 것인 방법.

청구항 2

PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이며,

- a. 이나볼리십을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여하고,
 - b. 팔보시클립을 첫 번째 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여하고,
 - c. 폴베스트란트를 첫 번째 28일 사이클의 1일 및 15일차에 투여하는 것
- 을 포함하는 투여 요법을 포함하는 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서,

- a. 이나볼리십을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여하고,
 - b. 팔보시클립을 각 추가 28일 사이클의 1-21일차에 투여하고,
 - c. 폴베스트란트를 각 추가 28일 사이클의 1일차에 투여하는 것
- 을 포함하는 1회 이상의 추가 28일 사이클을 추가로 포함하는 방법.

청구항 4

청구항 1-3 중 어느 한 항에 있어서, 이나볼리십은 9 mg 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 이나볼리십은 경구 정제로 9 mg 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 6

청구항 1-5 중 어느 한 항에 있어서, 팔보시클립은 경구 캡슐 또는 정제로 125 mg 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 7

청구항 1-6 중 어느 한 항에 있어서, 폴베스트란트는 근육내 (IM) 주입에 의해 500 mg 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 8

PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이며,

- (i) 이나볼리십,
- (ii) 팔보시클립, 및
- (iii) 레트로졸

을 포함하는 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하고,
이때 상기 병용 요법은 28일 사이클에 걸쳐 투여되는 것인 방법.

청구항 9

PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이며,

- a. 이나볼리십을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여하고,
- b. 팔보시클립을 첫 번째 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여하고,
- c. 레트로졸을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여하는 것

을 포함하는 투여 요법을 포함하는 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 10

청구항 8 또는 9에 있어서,

- a. 이나볼리십을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여하고,
- b. 팔보시클립을 각 추가 28일 사이클의 1-21일차에 투여하고,
- c. 레트로졸을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여하는 것

을 포함하는 1회 이상의 추가 28일 사이클을 추가로 포함하는 방법.

청구항 11

청구항 8-10 중 어느 한 항에 있어서, 이나볼리십은 3, 6 또는 9 mg 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 이나볼리십은 9 mg 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 이나볼리십은 경구 정제로 9 mg 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 14

청구항 8-13 중 어느 한 항에 있어서, 팔보시클립은 경구 캡슐 또는 정제로 125 mg 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 15

청구항 8-14 중 어느 한 항에 있어서, 레트로졸은 경구 정제로 2.5 mg 양으로 투여되는 것인 방법.

청구항 16

PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 환자에서 종양 성장을 억제 또는 종양 퇴행을 생성/증가시키는 방법이며,

청구항 1-15 중 어느 한 항의 방법에 따른 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 17

청구항 1-16 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 근치 요법(curative therapy)을 받을 수 없는 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 것인 방법.

청구항 18

청구항 1-17 중 어느 한 항에 있어서, 환자에서 보조 내분비 치료 중 또는 아로마타제 억제제 또는 타목시펜을 사용한 보조 내분비 요법 완료 후 12개월 이내에 질병 진행이 있는 것인 방법.

청구항 19

청구항 1-18 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 연구 치료 시작 전 14일 이내에 적절한 혈액학적 및 장기 기능을 갖는 것인 방법.

청구항 20

청구항 1-19 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 폐경 이후 환자인 방법.

청구항 21

팔보시클립을 함유하는 요법에 대한 유방암의 내성 발생을 예방 또는 지연시키는 방법이며,

청구항 1-20 중 어느 한 항의 방법에 따라

이나볼리십, 팔보시클립 및 폴베스트란트를 포함하는 병용 요법, 또는

이나볼리십, 팔보시클립 및 레트로졸을 포함하는 병용 요법

을 투여하는 것을 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 12월 3일에 제출된 미국 가특허 출원 번호 62/943,185; 2019년 12월 10일에 제출된 미국 가특허 출원 번호 62/946,400; 및 2020년 4월 24일에 제출된 미국 가특허 출원 번호 63/014,965의 이익을 주장하며; 이들의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 유방암 치료를 위해 PI3K 억제제인 이나볼리십(또는 GDC-0077)을 CDK4/6 억제제 및 내분비 요법과 병용하여 투여함에 의한 PIK3CA 돌연변이 암 환자의 치료에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 배경

[0006] 전 세계적으로 유방암은 여성에서 두 번째로 흔한 침습성 악성종양이자 암 관련 사망의 가장 흔한 원인이며, 전이 진단 후 5년 생존율은 약 15%이다.

[0007] 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K)는 성장 인자 수용체 및 인테그린에 의한 활성화 시 세포 증식, 생존 및 이동을 조절하는 지질 키나제이다. PI3K는 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트(PIP₂)의 인산화를 촉매하여 포스파티딜이노시톨-3,4,5-트리포스페이트(PIP₃)를 생성하는데, 이는 AKT/mTOR 경로에서 AKT 및 기타 구성요소의 인산화에 관여하는 두 번째 메신저이다.. 유방암의 최대 70%는 PI3K/AKT/mTOR 경로의 분자 이상 형태를 어느 정도 가지고 있다. PI3K의 p110 α 소단위를 인코딩하는 *PIK3CA*의 활성화 돌연변이는 유방암 및 고형 종양 악성종양에서 매우 많이 존재한다.

[0008] 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 (HR+/HER2-) 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료를 위한 활성제가 필요하다.

발명의 내용

[0009] 발명의 요약

- [0010] 본 발명은 PI3K 억제제 (예를 들어, GDC-0077), CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립), 및 내분비 요법 (예를 들어, 풀베스트란트 또는 레트로졸)을 포함하는 유방암 치료를 위한 병용 요법을 제공한다.
- [0011] 본 발명의 한 양상은 PI3K 억제제 (예를 들어, GDC-0077), CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립), 및 풀베스트란트를 포함하는 유방암 치료를 위한 병용 요법을 제공한다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 양상은 PI3K 억제제 (예를 들어, GDC-0077), CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립), 및 레트로졸을 포함하는 유방암 치료를 위한 병용 요법을 제공한다.
- [0013] 본 발명은 치료적 유효량의 GDC-0077, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립), 및 내분비 요법 (예를 들어, 풀베스트란트 또는 레트로졸)을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 (HR+/HER2-) 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0014] 한 양상에서, 본 발명은 치료적 유효량의 GDC-0077, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 팔보시클립 및 풀베스트란트를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 (HR+/HER2-) 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0015] 또 다른 양상에서, 본 발명 치료적 유효량의 GDC-0077, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 팔보시클립 및 레트로졸을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 (HR+/HER2-) 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0016] 일부 구체예들에서, 환자는 PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성, Her2 음성, 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진다.
- [0017] 또한 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 (HR+/HER2-) 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료에 사용하기 위한 병용요법제가 제공되며, 이때 상기 병용요법제는 GDC-0077, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립), 및 내분비 요법 (예를 들어, 풀베스트란트 또는 레트로졸)을 포함한다.
- [0018] 또한 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 (HR+/HER2-) 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 병용요법제의 용도가 제공되며, 이때 상기 병용요법제는 GDC-0077, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립), 및 내분비 요법 (예를 들어, 풀베스트란트 또는 레트로졸)을 포함한다.
- [0019] 일부 구체예들에서, 호르몬 수용체 양성, Her2 음성, 국소 진행성 또는 전이성 유방암은 PIK3CA 돌연변이이거나 하나 이상의 PIK3CA 돌연변이를 가진다.
- [0020] 일부 구체예들에서, GDC-0077은 9mg의 일일 용량으로 투여된다.
- [0021] 일부 구체예들에서, GDC-0077, 팔보시클립 및 풀베스트란트를 포함하는 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이 제공되며, 이때 상기 병용 요법은 28일 사이클에 걸쳐 투여된다.
- [0022] 일부 구체예들에서, PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 다음을 포함하는 투여 요법을 포함하는 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함한다:
- [0023] a. GDC-0077을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여;
- [0024] b. 팔보시클립을 첫 번째 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여; 및
- [0025] c. 풀베스트란트를 첫 번째 28일 사이클의 1일 및 15일차에 투여.
- [0026] 이들 구체예들 중 일부에서, 상기 방법은 다음을 포함하는 1회 이상의 추가 28일 사이클을 추가로 포함한다:
- [0027] a. GDC-0077을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여;
- [0028] b. 팔보시클립을 각 추가 28일 사이클의 1-21일차에 투여; 및

- [0029] c. 폴베스트란트를 각 추가 28일 사이클의 1일차에 (또는 대략 4주 마다 1회) 투여.
- [0030] 또한 PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료에 사용하기 위한 병용요법제가 제공되며, 이때 상기 병용요법제는 GDC-0077, 팔보시클립 및 폴베스트란트를 포함하고, 그리고 이때 상기 병용요법제는 28일 사이클에 걸쳐 투여된다.
- [0031] 또한 PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료에 사용하기 위한 병용요법제가 제공되며, 이때 상기 병용요법제는 다음을 포함하는 투여 요법을 포함하는 병용 요법으로 투여된다:
- [0032] a. GDC-0077을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여;
- [0033] b. 팔보시클립을 첫 번째 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여; 및
- [0034] c. 폴베스트란트를 첫 번째 28일 사이클의 1일 및 15일차에 투여.
- [0035] 또한 PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 병용요법제의 용도가 제공되며, 이때 상기 병용요법제는 GDC-0077, 팔보시클립 및 폴베스트란트를 포함하고, 그리고 이때 상기 병용요법제는 28일 사이클에 걸쳐 투여된다.
- [0036] 또한 PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 병용요법제의 용도가 제공되며, 이때 상기 병용요법제는 다음을 포함하는 투여 요법을 포함하는 병용 요법으로 투여된다:
- [0037] a. GDC-0077을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여;
- [0038] b. 팔보시클립을 첫 번째 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여; 및
- [0039] c. 폴베스트란트를 첫 번째 28일 사이클의 1일 및 15일차에 투여.
- [0040] 이들 구체예들 중 일부에서, 상기 투여 요법은 다음을 포함하는 1회 이상의 추가 28일 사이클을 추가로 포함한다:
- [0041] a. GDC-0077을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여;
- [0042] b. 팔보시클립을 각 추가 28일 사이클의 1-21일차에 투여; 및
- [0043] c. 폴베스트란트를 각 추가 28일 사이클의 1일차에 (또는 대략 4주 마다 1회) 투여.
- [0044] 이들 구체예들 중 일부에서, GDC-0077은 예를 들어, 경구 정제로 9 mg 양으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 팔보시클립은 예를 들어, 경구 캡슐 또는 정제로 125 mg 양으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 폴베스트란트는 예를 들어 근육내(IM) 주사 또는 주입에 의해 500 mg의 양으로 투여된다.
- [0045] 일부 구체예들에서, GDC-0077, 팔보시클립 및 레트로졸을 포함하는 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이 제공되며, 이때 상기 병용 요법은 28일 사이클에 걸쳐 투여된다.
- [0046] 일부 구체예들에서, PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 다음을 포함하는 투여 요법을 포함하는 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함한다:
- [0047] a. GDC-0077을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여;
- [0048] b. 팔보시클립을 첫 번째 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여; 및
- [0049] c. 레트로졸을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여.
- [0050] 이들 구체예들 중 일부에서, 상기 방법은 다음을 포함하는 1회 이상의 추가 28일 사이클을 추가로 포함한다:
- [0051] a. GDC-0077을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여;
- [0052] b. 팔보시클립을 각 추가 28일 사이클의 1-21일차에 투여; 및

- [0053] c. 레트로졸을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여.
- [0054] 또한 PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료에 사용하기 위한 병용요법제가 제공되며, 이때 상기 병용요법제는 GDC-0077, 팔보시클립 및 레트로졸을 포함하고, 그리고 이때 상기 병용요법제는 28일 사이클에 걸쳐 투여된다.
- [0055] 또한 PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료에 사용하기 위한 병용요법제가 제공되며, 이때 상기 병용요법제는 다음을 포함하는 투여 요법을 포함하는 병용 요법으로 투여된다:
- [0056] a. GDC-0077을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여;
- [0057] b. 팔보시클립을 첫 번째 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여; 및
- [0058] c. 레트로졸을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여.
- [0059] 또한 PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 병용요법제의 용도가 제공되며, 이때 상기 병용요법제는 GDC-0077, 팔보시클립 및 레트로졸을 포함하고, 그리고 이때 상기 병용요법제는 28일 사이클에 걸쳐 투여된다.
- [0060] 또한 PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 병용요법제의 용도가 제공되며, 이때 상기 병용요법제는 다음을 포함하는 투여 요법을 포함하는 병용 요법으로 투여된다:
- [0061] a. GDC-0077을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여;
- [0062] b. 팔보시클립을 첫 번째 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여; 및
- [0063] c. 레트로졸을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여.
- [0064] 이들 구체예들 중 일부에서, 상기 투여 요법은 다음을 포함하는 1회 이상의 추가 28일 사이클을 추가로 포함한다:
- [0065] a. GDC-0077을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여;
- [0066] b. 팔보시클립을 각 추가 28일 사이클의 1-21일차에 투여; 및
- [0067] c. 레트로졸을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여.
- [0068] 이들 구체예들 중 일부에서, GDC-0077은 예를 들어, 하나 이상의 경구 정제로 3, 6 또는 9 mg 양으로 투여된다. 일부 구체예들에서, GDC-0077은 예를 들어, 경구 정제로 9 mg 양으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 팔보시클립은 예를 들어, 경구 캡슐 또는 정제로 125 mg 양으로 투여된다. 일부 구체예들에서, 레트로졸은 예를 들어, 경구 정제로 2.5 mg 양으로 투여된다.
- [0069] 추가 양상에서, PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 종양 성장을 억제 또는 종양 퇴행을 생성/증가시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 본원에 설명된 방법에 따른 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0070] 또 다른 양상에서, PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 종양 성장을 억제 또는 종양 퇴행을 생성/증가시키기 위해 병용요법제가 제공되며, 이러한 병용요법제는 본원에 설명된 용도에 따른다.
- [0071] 또 다른 양상에서, PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 종양 성장을 억제 또는 종양 퇴행을 생성/증가시키기 위한 약제의 제조에서 병용요법제의 용도가 제공되며, 이러한 병용요법제 또는 용도는 본원에 설명된 바에 따른다.
- [0072] 이들 구체예들 중 일부에서, 환자는 근치 요법(curative therapy)을 받을 수 없는 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진다. 일부 구체예들에서, 환자는 보조 내분비 치료 중 또는 아로마타제 억제제 또는 타목시펜을 사용한 보조 내분비 요법 완료 후 12개월 이내에 질병 진행이 있다. 일부 구체예들에서, 환자는 연구 치료 시작 전 14일 이내에 적절한 혈액학적 및 장기 기능을 가진다. 일부 구체예들에서, 환자는 폐경 후 (예를 들어, 폐경 후 여성)이다. 일부 구체예들에서, 환자는 폐경 전 또는 폐경기전후 (예를 들어, 폐경 전 또는 폐경기전후 여성)이

다. 일부 구체예들에서, 환자는 여성이다.

[0073] 또한 팔보시클립을 함유하는 요법에 대한 암 (예를 들어, 유방암)의 내성 발생을 예방 또는 지연시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 GDC-0077, 팔보시클립 및 폴베스트란트를 포함하는 병용 요법, 또는 GDC-0077, 팔보시클립 및 레트로졸을 포함하는 병용 요법을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 병용 요법은 본원에 설명된 임의의 방법에 따라 투여된다.

[0074] 또한 팔보시클립을 함유하는 요법에 대한 암 (예를 들어, 유방암)의 내성 발생을 예방 또는 지연시키기 위해 병용요법제가 제공되며, 이때 상기 병용요법제는 GDC-0077, 팔보시클립 및 폴베스트란트를 포함하거나 또는 GDC-0077, 팔보시클립 및 레트로졸을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 병용요법제는 본원에 설명된 임의의 용도에 따라 투여된다.

[0075] 또한 팔보시클립을 함유하는 요법에 대한 암 (예를 들어, 유방암)의 내성 발생을 예방 또는 지연시키기 위한 약제의 제조에서 병용요법제의 용도가 제공되며, 이때 상기 병용요법제는 GDC-0077, 팔보시클립 및 폴베스트란트를 포함하거나 또는 GDC-0077, 팔보시클립 및 레트로졸을 포함한다. 일부 구체예들에서, 상기 병용요법제는 본원에 설명된 임의의 용도에 따라 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0076] 도면의 간단한 설명

도 1은 MCF-7 PIK3CA-돌연변이 E545K ER+ 유방 암종 이종이식 마우스 모델에서 단일 제제 (P, F, 및 G), 이중 병용요법제 (P+F, G+F, 및 G+P) 및 삼중 병용요법제 (G+P+F) 각각의 효과를 보여주며, 이때 각 마우스는 (N = 12) 25 mg/kg (경구, QD) GDC-0077 (G)를 21일 동안, 50 mg/kg (경구, QD) 팔보시클립 (P)을 21일 동안, 및 200 mg/kg (s.c., 매주) 폴베스트란트 (F)를 3주 동안 제공받았다.

도 2는 MCF-7 PIK3CA-돌연변이 E545K ER+ 유방 암종 이종이식 마우스 모델에서 체중 변화를 보여주며, 이때 각 마우스는 50 mg/kg (경구, QD) GDC-0077 (G)을 21일 동안, 50 mg/kg (경구, QD) 팔보시클립 (P)을 21일 동안, 및 200 mg/kg (s.c., 매주) 폴베스트란트 (F)를 3주 동안 제공받았다.

도 3은 1a상 임상 연구에서 GDC-0077 단일 제제 항종양 활성을 나타낸다.

도 4는 레트로졸(L)과 병용시 GDC-0077(G)의 항종양 활성을 나타낸다. 각주: * p110 α 돌연변이: KIN = 키나제 도메인 (H1047, M1043); HEL = 나선형 도메인 (E545, E542, Q546); Mu1 = 다중 돌연변이; 0 = 기타: N345K. ** 선행 AI = 선행 아로마타제 억제제; A = 보조제(adjutant); M = 전이성 환경, B = 보조제 및 전이성 모두. 치료 시점 열의 음영 사각형은 > 6 개월의 치료시점을 나타낸다.

도 5는 팔보시클립(P) 및 레트로졸(L)과 병용시 GDC-0077(G)의 항종양 활성을 나타낸다. 각주: * p110 α 돌연변이: 키나제 도메인 (H1047, M1043); HEL = 나선형 도메인 (E545, E542, Q546); Mu1 = 다중 돌연변이. ** 선행 AI = 선행 아로마타제 억제제; A = 보조제; M = 전이성 환경; B = 보조제 및 전이성 모두. *** 환자가 여전히 측정할 수 없는 질병을 갖고 있었기 때문에 CR이 아님. 치료 시점 열의 음영 사각형은 > 6 개월의 치료시점을 나타낸다.

도 6은 폴베스트란트 (F)와 병용시 GDC-0077(G)의 항종양 활성을 나타낸다.

도 7은 E군에서 팔보시클립 및 폴베스트란트와 병용시 이나볼리십의 항종양 활성을 나타낸다. 각주: * p110 α 돌연변이: HEL, 나선형 (E545, E542, Q546); KIN, 키나제 (H1047, M1043); MUL, 다중 돌연변이. 돌연변이는 국소 및/또는 중앙 cobas[®] 테스트를 사용하여 정의되었다. [†] 선행 AI, 선행 아로마타제 억제제; A, 보조제; M, 전이성 환경, B, 보조제 및 전이성 모두. AI, 아로마타제 억제제; CR, 완전 반응; PD, 질병 진행; PR, 부분 반응; SD, 안정적인 질병; SLD, 최장 직경의 합. 치료 시점 열의 음영 사각형은 > 6 개월의 치료시점을 나타낸다.

도 8은 F군에서 팔보시클립 및 폴베스트란트와 병용시 이나볼리십의 항종양 활성을 나타낸다. 각주: * p110 α 돌연변이: HEL, 나선형 (E545, E542, Q546); KIN, 키나제 (H1047, M1043); MUL, 다중 돌연변이. 돌연변이는 국소 및/또는 중앙 cobas[®] 테스트를 사용하여 정의되었다. [†] 선행 AI, 선행 아로마타제 억제제; A, 보조제; M, 전이성 환경, B, 보조제 및 전이성 모두. AI, 아로마타제 억제제; CR, 완전 반응; PD, 질병 진행; PR, 부분 반응; SD, 안정적인 질병; SLD, 최장 직경의 합. 치료 시점 열의 음영 사각형은 > 6 개월의 치료시점을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0077] 발명의 상세한 설명
- [0078] 정의
- [0079] 본원 및 청구범위에서 사용될 때 “포함하다”, “포함하는”, “비롯하다” 및 “비롯한”이라는 단어는 명시된 특징, 정수, 구성요소 또는 단계의 존재를 특정하기 위한 것이지만, 하나 이상의 다른 기능, 정수, 구성요소, 단계 또는 이들의 그룹의 존재 또는 추가를 배제하지 않는다.
- [0080] 용어 “치료하다” 및 “치료”는 치료적 처치 및 예방적 조치를 의미하며, 이때 목적은 원하지 않는 생리학적 변화 또는 장애, 예를 들어, 암의 성장, 발병 또는 확산을 예방하거나 지연(경감)시키는 것이다. 본 발명의 목적에 있어서, 유익한 또는 원하는 임상적 결과들에는 증상들의 완화, 질병 정도의 감소, 질병의 안정화 (즉, 악화되지 않는) 상태, 질병 진행의 지연 또는 저하, 질병 상태의 경감 또는 일시적 완화, 및 차도 (부분적이든 또는 전체적이든), 탐지가능하지 또는 탐지불가능한지 여부가 포함될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. “치료”는 또한 치료를 받지 않을 경우 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장하는 것을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 사람들은 이미 병태 또는 장애가 있는 사람들, 뿐만 아니라 병태 또는 장애에 걸리기 쉬운 사람들 또는 병태 또는 장애가 예방되어야 하는 사람들을 포함한다.
- [0081] “치료적 유효량”이라는 어구는 (i) 특정 질병, 병태 또는 장애를 치료, (ii) 특정 질병, 병태, 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화, 개선 또는 제거, 또는 (iii) 본원에 기재된 특정 질병, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병을 예방하거나 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 암의 경우, 약물의 치료적 유효량은 암 세포 수를 감소; 종양 크기를 감소; 주변 장기로의 암 세포 침윤을 억제 (즉, 어느 정도 지연 및 바람직하게는 중단); 종양 전이를 억제 (즉, 어느 정도 지연 및 바람직하게는 중단); 종양 성장을 어느 정도 억제; 및/또는 암과 연관된 하나 또는 그 이상의 증상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. 약물이 기존의 암 세포를 증식 및/또는 사멸시키는 것을 막을 수 있는 정도일 경우, 이는 세포 증식 억제 및/또는 세포독성이라 할 수 있다. 암 요법의 경우, 효능은, 예를 들어, 질병 진행까지의 시간 (TTP)을 평가 및/또는 반응율(RR)을 결정함으로써 측정될 수 있다.
- [0082] “진행까지의 시간” 또는 “TTP”는 무작위 배정시로부터 객관적인 종양 진행까지의 시간을 지칭한다.
- [0083] “객관적 반응율” 또는 “ORR”은 RECIST v1.1에 따라 조사자가 결정한, 3 4주 간격으로 연속 2회에 걸쳐 완전 반응 또는 부분 반응을 보인 환자의 비율을 지칭한다.
- [0084] “최고 전체 반응율” 또는 “BOR”은 RECIST v1.1에 따라 조사자가 결정한 CR 또는 PR이 있는 환자의 비율을 지칭한다.
- [0085] “반응 기간” 또는 “DOR”은 RECIST v1.1에 따라 조사자가 결정한, 보고된 객관적 반응의 최초 발생시부터 질병 진행시 또는 임의의 원인으로 인한 사망시 중 먼저 일어나는 시점까지의 시간을 지칭한다.
- [0086] “임상적 유효반응율” 또는 “CBR”은 RECIST v1.1에 따라 조사자가 결정한, 적어도 24주 동안 안정적인 질병이 있거나 완전 또는 부분 반응이 확정된 환자의 비율을 지칭한다.
- [0087] “전체 생존” 또는 “OS”는 등록시부터 임의의 원인으로 인한 사망시까지의 시간을 지칭한다.
- [0088] “통증 악화까지의 시간(TTD)”은 무작위 배정시부터 “간이 통증 조사지 (BPI-SF)의 최악의 통증” 문항에서 기준값으로부터 ≥ 2 점의 증가가 처음 기록된 시점까지를 지칭한다.
- [0089] “신체 기능의 악화까지의 시간(TTD)”은 무작위 배정시부터 유럽 암 연구 및 치료기구 삶의 질-Core 30 설문지 (EORTC QLQ-C30) 신체 기능 척도 (문항 1-5)에서 기준값으로부터 ≥ 10 점의 감소가 처음 기록된 시점까지를 지칭한다.
- [0090] “역할 기능의 악화까지의 시간(TTD)”은 무작위 배정시부터 EORTC QLQ-C30 역할 기능 척도 (문항 6 및 7)에서 기준값으로부터 ≥ 10 점의 감소가 처음 기록된 시점까지를 지칭한다.
- [0091] “전반적인 건강 상태 (GHS)/건강 관련 삶의 질 (HRQoL)의 악화까지의 시간 (TTD)”은 EORTC QLQ-30 GHS/HRQoL 척도 (문항 29 및 30)에서 기준값으로부터 ≥ 10 점의 감소가 처음 기록된 시점까지를 지칭한다.
- [0092] “무진행 생존” 또는 “PFS”는 RECIST v1.1을 사용하여 조사자가 결정한, 등록시부터 질병 진행 발생이 처음

기록된 일자 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 먼저 일어나는 시점까지의 시간을 지칭한다.

- [0093] “완전 반응” 또는 “CR”은 모든 대상 병변 및 대상이 아닌 병변의 소멸 및 (해당되는 경우) 종양 마커 수준의 정상화를 지칭한다.
- [0094] “부분 반응”, “PR” 또는 “비-CR/비-PrD”는 하나 이상의 대상이 아닌 병변의 지속 및/또는 (해당되는 경우) 종양 마커 수준이 정상 한계를 초과하여 유지되는 것을 지칭한다. PR은 또한 CR, 새로운 병변, 및 대상이 아닌 병변의 명백한 진행이 없는 경우, 대상 병변 직경 합계의 $\geq 30\%$ 감소를 지칭한다.
- [0095] “진행성 질병” 또는 “PrD”는 대상 병변 직경 합계의 $\geq 20\%$ 증가, 대상이 아닌 병변의 명백한 진행, 및/또는 새로운 병변의 출현을 지칭한다.
- [0096] “안정적인 질병” 또는 “SD”는 CR 또는 PR에 적합한 충분한 수축도 없고 PrD에 적합한 종양의 성장 증가도 충분하지 않은 것을 지칭한다.
- [0097] “투여 기간” 또는 “사이클”은 본원에 기재된 하나 이상의 제제의 투여를 포함하는 기간 및 본원에 기재된 하나 이상의 제제의 투여가 없는 것을 포함하는 선택적인 기간을 지칭한다. 예를 들어, 사이클은 총 길이가 28일 일 수 있고 21일 동안의 하나 이상의 제제 투여 및 7일의 휴식 기간을 포함할 수 있다. “휴식 기간”은 본원에 기재된 제제 중 적어도 하나가 투여되지 않는 기간을 지칭한다. 한 구체예에서, 휴식 기간은 본원에 기재된 제제 중 어느 것도 투여되지 않는 기간을 지칭한다.
- [0098] “투여 요법”은 하나 이상의 사이클을 포함하는 본원에 기재된 제제의 투여 기간을 지칭하며, 이때 각 사이클은 본원에 기재된 제제의 상이한 시간 또는 상이한 양의 투여를 포함할 수 있다.
- [0099] “QD”는 일일 1회 화합물의 투여를 지칭한다.
- [0100] 등급화된 이상 반응은 NCI CTCAE에 의해 설정된 중증도 등급 척도를 나타낸다. 한 구체예에서, 이상 반응은 하기 표에 따라 등급화된다.

등급	중증도
1	경증; 무증상 또는 경미한 증상; 임상 또는 진단 관찰만 해당; 또는 처치 불필요
2	중등도; 최소, 국부 또는 비침습적 처치 필요; 또는 일상 생활에서 연령에 적합한 도구 활동을 제한
3	중증 또는 의학적으로 유의하지만 즉시 생명을 위협하지는 않음; 입원 또는 입원 연장 필요; 장애; 또는 일상 생활의 셀프 케어 활동 제한
4	생명을 위협하는 결과 또는 응급 처치 필요
5	이상 반응 관련 사망

- [0101]
- [0102] 용어 “검출”은 직접 및 간접 검출을 포함하는 검출 수단을 포함한다.
- [0103] 용어 “예후”는 예를 들어, 암과 같은 신생물성 질병의 재발, 전이성 확산 및 약물 내성을 포함하는 암으로 인한 사망 또는 진행의 가능성의 예측을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.
- [0104] 용어 “예측” (및 “예측하는”과 같은 변화형)은 환자가 약물 또는 일련의 약물에 바람직하게 또는 바람직하지 않게 반응할 가능성을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 한 구체예에서, 예측은 이러한 반응들의 정도와 관련이 있다. 또 다른 구체예에서, 예측은 치료, 예를 들어 특정 치료제를 사용한 치료 및/또는 원발성 종양의 외과적 제거, 및/또는 특정 기간 동안의 화학요법 후 환자가 암 재발 없이 생존할 것인지 여부 및/또는 확률에 관한 것이다. 본 발명의 예측 방법은 임의의 특정 환자에 대해 가장 적절한 치료 방식을 선택함으로써 치료 결정을 내리기 위해 임상적으로 사용될 수 있다. 본 발명의 예측 방법은 환자가 치료 요법, 예를 들어, 주어진 치료 요법 (예를 들어, 주어진 치료제 또는 병용요법제의 투여, 외과적 처치, 화학요법 등을 포함)에 바람직하게 반응할 가능성이 있는지 또는 치료 요법 후 환자의 장기 생존 가능성이 있는지 여부를 예측함에 유용한 틀이다.
- [0105] 특정 치료제 또는 치료 옵션에 대한 용어 “내성 증가”는 본 발명에 따라 사용될 때 약물의 표준 용량 또는 표

준 치료 프로토콜에 대한 반응 감소를 의미한다.

- [0106] “반응”은 제한 없이, (1) 둔화 또는 완전한 성장 정지를 포함하는 종양 성장의 어느 정도 억제; (2) 종양 세포 수의 감소; (3) 종양 크기의 감소; (4) 인접한 말초 장기 및/또는 조직으로의 종양 세포 침윤의 억제(예를 들어, 감소, 둔화 또는 완전한 중지); (5) 전이의 억제(예를 들어, 감소, 둔화 또는 완전한 중지); (6) 종양의 퇴행 또는 거부를 초래할 수 있지만 반드시 그런 것은 아닌 항종양 면역 반응의 향상; (7) 종양과 관련된 하나 이상의 증상의 어느 정도 경감; (8) 치료 후 생존 기간의 증가; 및/또는 (9) 치료 후 주어진 시점에서 사망률 감소를 비롯한 환자에 대한 이익을 나타내는 임의의 평가변수를 사용하여 평가될 수 있다.
- [0107] “바이오마커”는 정상적인 생물학적 과정, 병원성 과정 또는 치료 처치에 대한 약리학적 반응의 지표로서 객관적으로 측정되고 평가되는 특성이다. 바이오마커는 여러 유형: 예측, 예후 또는 약력학(PD) 일 수 있다. 예측 바이오마커는 어떤 환자가 특정 요법에 반응하거나 혜택을 받을 가능성이 있는지 예측한다. 예후 바이오마커는 환자의 가능한 질병 경과를 예측하고 치료를 안내할 수 있다. 약력학적 바이오마커는 약물 활성을 확인하고 용량 및 투여 일정을 최적화할 수 있다.
- [0108] 시험관 내 또는 생체 내에서 발생하는 PIK3CA 돌연변이 또는 일련의 PIK3CA 돌연변이를 포함하는 바이오마커 상태의 “변경” 또는 “조절”은 약력학(PD)을 확립하는 데 일반적으로 사용되는 다음을 비롯한 하나 이상의 방법을 사용하는 생물학적 샘플의 분석에 의해 검출된다: (1) 생물학적 샘플의 게놈 DNA 또는 역전사된 PCR 산물을 시퀀싱하여 하나 이상의 돌연변이를 검출; (2) 메시지 수준의 정량화 또는 복제수의 평가에 의한 유전자 발현 수준 평가; 및 (3) 단백질의 분해, 안정화 또는 번역 후 변형, 예를 들어, 인산화 또는 유비퀴틴화를 검출하는 면역조직화학(IHC), 면역세포화학, ELISA 또는 질량분석법에 의한 단백질 분석.
- [0109] “화학적요법제”는 작용 기전에 관계없이 암 치료에 유용한 생물학적(대분자) 또는 화학적(소분자) 화합물이다.
- [0110] “약품 설명서(package insert)”라는 용어는 치료 제품의 사용에 관한 적응증, 사용법, 투여량, 투여, 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 포함하는 치료 제품의 상용 패키지에 관례적으로 포함되는 지침서를 지칭하는 데 사용된다.
- [0111] 본원에 사용된 문구 “약학적으로 허용되는 염”은 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 염들의 예에는, 제한 없이, 설페이트, 트리플루오로아세테이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오디드, 니트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산성 포스페이트, 아이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산성 시트레이트, 타르트레이트, 올리에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, “메실레이트”, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 및 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 약학적으로 허용되는 염은 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 기타 반대 이온과 같은 다른 분자의 통합을 포함할 수 있다. 반대 이온(counter ion)은 부모 화합물의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티 일 수 있다. 더욱이, 약학적으로 허용가능한 염은 그 구조에 하나 이상의 하전된 원자를 가질 수 있다. 여러 개의 하전된 원자가 약학적으로 허용되는 염의 일부인 경우는 여러 개의 반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 약학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.
- [0112] 원하는 약학적으로 허용되는 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 유리 염기를 무기산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 메탄술폰산, 인산 등, 또는 유기산, 예를 들어, 아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딘산, 예를 들어, 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파 하이드록시산, 예를 들어, 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예를 들어, 아스파라긴산 또는 글루탐산, 방향족산, 예를 들어, 벤조산 또는 신남산, 술폰산, 예를 들어, *p*-톨루엔술폰산 또는 에탄술폰산, 등으로 처리하는 것이 그 예이다. 일반적으로 염기성 약학 화합물로부터 약학적으로 유용하거나 허용되는 염의 형성에 적합한 것으로 간주되는 산은 예를 들어, P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1 19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201 217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., (1995) Mack Publishing Co., Easton PA; 및 The Orange Book (미국 식품의약국, 워싱턴, D.C. 웹사이트)에 논의되어 있다. 이들의 개시내용은 본원에 참조로 포

함된다.

[0113] 문구 “약학적으로 허용되는”은 물질 또는 조성물이 제제를 포함하는 다른 성분들 및/또는 이것으로 치료되는 환자와 화학적 및/또는 독성학적으로 양립가능해야 함을 나타낸다.

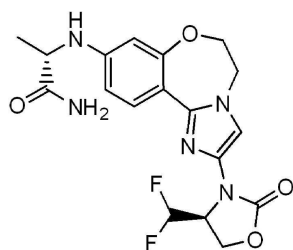
[0114] 본원에 사용된 용어 “상승적”은 둘 이상의 단일 제제의 상가적 효과보다 더 효과적인 치료 조합을 지칭한다. GDC-0077의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 화학요법제 사이의 상승적 상호작용의 결정은 본원에 기재된 분석법으로부터 수득된 결과에 기초할 수 있다. 이러한 분석 결과는 조합 지수를 얻기 위해 Chou 및 Talalay 조합 방법과 CalcuSyn® 소프트웨어를 사용한 용량 효과 분석을 사용하여 분석될 수 있다 (Chou and Talalay, 1984, *Adv. Enzyme Regul.* 22:27-55). 본 발명에 의해 제공되는 조합은 여러 분석 시스템에서 평가되었으며, 데이터는 Chou 및 Talalay가 문헌 “New Avenues in Developmental Cancer Chemotherapy,” Academic Press, 1987, Chapter 2에서 설명한 항암제 간의 상승 작용, 상가 작용 및 길항 작용을 정량화하기 위한 표준 프로그램을 사용하여 분석할 수 있다. 조합 지수 값이 0.8 미만이면 상승, 1.2보다 크면 길항, 0.8~1.2 사이의 값은 상가 효과를 나타낸다. 병용 요법은 “상승작용”을 제공하고 “상승적”인 것으로 입증될 수 있다, 즉, 활성 성분을 함께 사용할 때 달성되는 효과가 화합물을 개별적으로 사용하여 발생하는 효과의 합보다 더 크다. 상승적 효과는 활성 성분이: (1) 병용 단위 투여 제형으로 공동제제화되어 동시에 투여 또는 전달될 때; (2) 별도 제제로 교대로 또는 병행하여 전달될 때; 또는 (3) 일부 다른 요법에 의해 얻을 수 있다. 교대 요법으로 전달되는 경우, 상승적 효과는, 화합물들을 순차적으로, 예를 들어, 별도의 주사기로 또는 별도의 알약 또는 정제로 서로 다른 주입에 의해 투여 또는 전달할 때 얻을 수 있다. 일반적으로, 교대 요법에서는 각 활성 성분의 유효량을 순차적으로, 즉 순서대로 투여하는 반면, 병용 요법에서는 2개 이상의 활성 성분의 유효량을 함께 투여한다. BLISS 독립 모델과 최고 단일 제제 (HSA) 모델을 모두 사용하여 병용 효과를 평가했다 (Lehár et al. 2007, *Molecular Systems Biology* 3:80). BLISS 점수는 단일 제제의 상승작용 정도를 정량화하며 BLISS 점수>0은 단순 상가성보다 크다는 것을 나타낸다. HSA 점수 > 0은 해당 농도에서 단일 제제 반응의 최대값보다 병용 효고가 더 큼을 나타낸다.

[0115] 임상 화합물

[0116] 이나볼리십 (일명 GDC-0077):

[0117] 이나볼리십 (GDC-0077)은 강력한 경구 생체 이용률, 임상 단계, 클래스 I PI3K 알파 동형체(PI3K α)의 선택적 억제제이며, 다른 클래스 I PI3K 베타, 델타 및 감마에 대해 > 300배 더 강력한 생화학적 억제 효과, 그리고 돌연변이 PI3K를 보유하는 종양 세포에서 야생형(WT) PI3K 세포에 비해 증가된 효능을 가진다 (Braun, M. et al “Discovery of GDC-0077: A highly selective inhibitor of PI3K-alpha that induces degradation of mutant-p110 alpha protein” *Abstracts of Papers, 254th ACS National Meeting & Exposition, Washington, DC, USA, August 20-24, 2017*, MEDI-22; Garland, K. et al “Discovery of novel class of alpha selective PI3K inhibitors” *Abstracts of Papers, 254th ACS National Meeting & Exposition, Washington, DC, USA, August 20-24, 2017*, MEDI-103; Hong, R. et al “GDC-0077 is a selective PI3K alpha inhibitor that demonstrates robust efficacy in PIK3CA mutant Breast Cancer models as a single agent and in combination with standard of care therapies” *2017 San Antonio Breast Cancer Symposium*, Dec. 5-9 2017, San Antonio, TX, Abstract Publication Number: PD4-14; Edgar, K. et al “Preclinical characterization of GDC-0077, a specific PI3K alpha inhibitor in early clinical development” *Cancer Research* 77(13 Supplement): Abstract 156 · July 2017).

[0118] 이나볼리십, CAS 등록 번호 2060571-02-8, Genentech, Inc., US 9650393; (S)-2-((2-((S)-4-(디플루오로메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-5,6-디하이드로벤조[f]이미다조[1,2-d][1,4]옥사제핀-9-일)아미노)프로판아미드로 명명되며, 다음 구조를 가진다:



[0119]

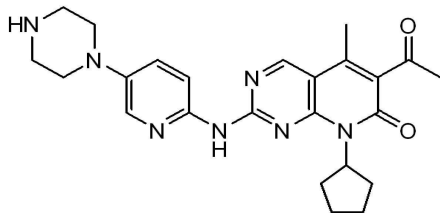
[0120] 이나불리십은 또한 GDC-0077, RG6114, R07113755, 또는 화학명 (2S)-2-[[2-[(4S)-4-(디플루오로메틸)-2-옥소-3-옥사졸리딘일]-5,6-디하이드로이미다조[1,2-d][1,4]벤조사제핀-9-일]아미노]프로판아미드로도 공지되어 있다.

[0121] GDC-0077은 PI3K의 ATP 결합 부위에 결합하여 활성을 발휘하여 막-결합 4,5-포스파티딜이노시톨 비스포스페이트(PIP₂)가 3,4,5-포스파티딜이노시톨 트리포스페이트(PIP₃)로 인산화되는 것을 억제한다. PIP₂가 PIP₃로 인산화되는 것을 억제하면 AKT와 pS6의 하류 활성화가 감소하여 세포 증식, 대사 및 혈관신생이 감소한다. 비임상 연구는 GDC-0077은 돌연변이 p110 알파를 특이적으로 분해하고, PIK3CA 돌연변이 유방암 세포주의 증식을 억제하여 세포자멸사를 유도하고, PIK3CA 돌연변이가 있는 인간 유방 이중이식 모델에서 종양 성장을 억제하고, pAKT(AKT의 인산화 형태), pPRAS40, 및 pS6을 포함하는 하류 PI3K-경로 마커들을 감소시킴을 입증한다.

[0122] **팔보시클립:**

[0123] 팔보시클립은 사이클린 의존성-키나제 CDK4 및 CDK6의 선택적 억제제이다 (Finn et al (2009) *Breast cancer research* : BCR 11 (5):R77; Rocca et al (2014) *Expert Opin Pharmacother* 15 (3):407-20; US 6936612; US 7863278; US 7208489; US 7456168). 팔보시클립은 US 7345171에 설명된 바와 같이 제조되고 특성화될 수 있다. IBRANCE®는 유방암 치료제로 승인되었다.

[0124] 팔보시클립 (PD-0332991, IBRANCE®, Pfizer, Inc., CAS 등록 번호 571190-30-2)은, 6-아세틸-8-사이클로헥실-5-메틸-2-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온으로 명명되며 다음 구조를 가진다:



[0125]

[0126] 팔보시클립은 CDK4/6 억제제이며 레트로졸 또는 폴베스트란트와 병용되어 HR+(양성)/HER2- (음성) 유방암이 있는 폐경 후 환자에게 효과적인 치료제이다. 레트로졸 또는 폴베스트란트와 병용 시 팔보시클립의 주요 독성은 호중구감소증이다 (Finn et al (2015) *Lancet Oncol* 16:25-35; Turner et al (2015) *N Engl J Med* 373:209-19). 레트로졸과 병용 시 환자의 36%는 팔보시클립의 1 용량의 감소가 필요했다; 용량 보류(dose holds) 및 사이클 지연은 각각 환자의 70% 및 68%에서 보고되었다 (Finn et al (2016) *J Clin Oncol* 34(suppl; abstr 507)). 폴베스트란트와 병용 시 환자의 34%는 팔보시클립의 1 용량 감소가 필요했다; 용량 보류 및 사이클 지연은 각각 환자의 54% 및 36%에서 보고되었다 (Cristofanilli et al. (2016) *Lancet Oncol* 17:425-39). 골수 억제제는 GDC-0077의 잠재적인 독성이다.

[0127] 다른 예시적인 CDK4/6 억제제는 다음을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다: 리보시클립 (부탄디옥의 애시드-7-사이클로헥실-N,N-디메틸-2-[[5-(피페라진-1-일) 피리딘-2-일]아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복스아미드 (1/1); KISQALI®로 판매); 아베마시클립, (2-피리미딘아민, N-[5-[(4-에틸-1-피페라진일)메틸]-2-피리딘일]-5-플루오로-4-[4- 플루오로-2-메틸-1-(1-메틸에틸)-1H-벤즈이미다졸-6-일], VERZENIO®로 판매); 및 트릴라시클립 (2'-((5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)아미노)-7',8'-디하이드로-6'H-스피로(사이클로헥산-1,9'-피라지노(1',2':1,5)피롤로(2,3-d)피리미딘)-6'-온).

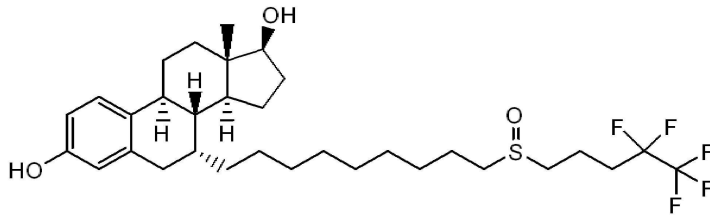
[0128] **폴베스트란트:**

[0129] 폴베스트란트는 ER 길항제이며 비교적 내약성이 좋은 폐경 후 HR+ 유방암 환자에게 효과적인 치료제이다. GDC-0077과 폴베스트란트의 예상 독성은 겹치지 않는다. 레트로졸 및 폴베스트란트와 병용하여 GDC-0077을 테스트하는 것이 중요한데, 이들 내분비 요법은 GDC-0077과 작용 기전이 다르고, PK 특성이 다르며, 약물-약물 상호작용(DDI) 가능성이 다르기 때문이다.

[0130] 폴베스트란트 (FASLODEX®, AstraZeneca, CAS 등록 번호 129453-61-8)는 항에스트로젠 요법 후 질병이 진행되는 폐경 후 여성의 호르몬 수용체 양성(HR+) 전이성 유방암 치료에 대해 FDA 승인을 받았다 (Kansra (2005) *Mol Cell Endocrinol* 239(1-2):27-36; Flemming et al (2009) *Breast Cancer Res Treat.* May;115(2):255-68; Valachis et al (2010) *Crit Rev Oncol Hematol.* Mar;73(3):220-7). 폴베스트란트는 효능제 효과가 없는 에스트로젠 수용체(ER) 길항제로, 에스트로젠 수용체를 하향 조절하고 분해함으로써 작용한다 (Croxtall (2011)

Drugs 71(3):363-380). 폴베스트란트는 또한 선택적 에스트로겐 수용체 하향 조절제(SERD)이다.

[0131] 폴베스트란트는 (7 α , 17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸)술폰일]노닐]에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17-디올로 명명되며 다음 구조를 가진다:



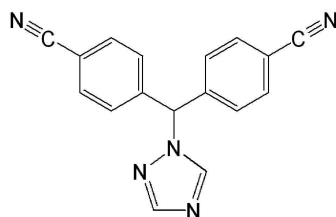
[0132]

[0133] 폴베스트란트는 ER 결합에 대해 에스트로겐과 직접 경쟁하는 가역성 스테로이드 ER 길항제 분류에 속하며 타목시펜의 부분 효능제 특성이 없다. ER에 결합하면 에스트로겐 신호 전달을 차단하고 ER 단백질의 분해를 증가시킨다. ER에 대한 폴베스트란트의 친화도는 타목시펜보다 약 100배 더 크다 (Howell et al. (2000) *Cancer* 89:817-25). 폴베스트란트(월 1회 250mg)는 항에스트로겐 요법 후 질병이 진행된 폐경 후 여성의 HR 양성 MBC 치료에 대해 2002년 FDA 그리고 2004년 EMA의 승인을 받았다. 다기관 3상 연구에서 폴베스트란트는 2차 요법의 아나스트로졸(비스테로이드성 AI)과 적어도 균등한 것으로 밝혀졌다 (Howell et al. (2002) *J Clin Oncol* 20:3396-3403; Osborne CK, et al (2002) *J Clin Oncol* 20:3386-95). 폴베스트란트는 또한 진행성 유방암의 1차 치료에서 타목시펜만큼 활성이며 (Howell et al. (2004) *J Clin Oncol* 22:1605-1613) 비스테로이드성 AI 엑세메스탄과 유사한 AI 후 전이성 질병 환경의 환자에서 활성 수준을 나타낸다 (Chia et al. (2008) *J Clin Oncol* 26:1664-1670). 고용량 폴베스트란트(월 1회 500 mg)는 진행성 HR 양성 유방암 여성의 1차 치료에서 유의하게 더 긴 진행사까지의 시간과 관련이 있으며 임상적 유효반응율 (CBR) 및 전체 반응을 면에서 적어도 아나스트로졸만큼 효과적인 것으로 입증되었다 (Robertson et al. (2009) *J Clin Oncol* 27:4530-4535). 고용량 폴베스트란트는 500mg으로 치료한 ER-양성 진행성 유방암 여성에서 250mg으로 치료받은 환자 보다 더 우수한 무진행 생존(PFS)을 최근에 입증했다 (Di Leo et al. (2010) *J Clin Oncol* 28:4594-4600). 폴베스트란트(250mg 및 500mg)는 이들 연구에서 내약성이 우수했으며 타목시펜보다 에스트로겐 효과가 적었으며 AI 아나스트로졸보다 관절통이 적었다 (Osborne et al. (2002) *J Clin Oncol* 20:3386-3395). 그 결과 미국과 유럽연합(2010년)에서 AI 치료 후 질병이 확산된 폐경 후 여성에 대해 현재 승인된 권장 용량으로서 월 1회 500mg 폴베스트란트 투여가 승인되었다. 이러한 연구는 폴베스트란트가 진행성 유방암 환자에게 중요한 치료 옵션이며, 따라서 본 연구에 적절한 대조군 요법으로 간주됨을 입증한다.

[0134] 레트로졸:

[0135] 레트로졸은 비교적 내약성이 좋은 폐경 후 HR+ 유방암 환자에게 효과적인 치료제이다. GDC-0077과 레트로졸의 예상 독성은 겹치지 않는다. 레트로졸 (FEMARA®, Novartis Pharm.)은 수술 후 호르몬에 반응하는 유방암 치료를 위한 경구용 비스테로이드성 아로마타제 억제제이다 (Bhatnagar et al (1990) *J. Steroid Biochem. and Mol. Biol.* 37:1021; Lipton et al (1995) *Cancer* 75:2132; Goss, P.E. and Smith, R.E. (2002) *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2:249-260; Lang et al (1993) *The Journal of Steroid Biochem. and Mol. Biol.* 44 (4-6):421-8; EP 236940; US 4978672). FEMARA®는 폐경 후 여성에서 호르몬 수용체 양성(HR+)이거나 수용체 상태가 알려지지 않은 국소 또는 전이성 유방암의 치료에 대해 FDA의 승인을 받았다.

[0136] 레트로졸은 4,4'-((1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메틸렌)디벤조니트릴 (CAS 등록 번호 112809-51-5)로 명명되며, 다음 구조를 가진다:



[0137] 병용 요법

[0139] 본원은 PI3K 억제제 (예를 들어, GDC-0077), CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립), 및 내분비 요법 (예를 들어, 폴베스트란트 또는 레트로졸)을 포함하는 병용요법제 또는 병용 요법을

제공한다. 한 양상에서, PI3K 알파 (PI3K α) (예를 들어, GDC-0077) 억제제, CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립), 및 내분비 요법 (예를 들어, 풀베스트란트 또는 레트로졸)을 포함하는 병용요법제 또는 병용 요법을 제공한다. 한 구체예에서, 병용요법제 또는 병용 요법은 GDC-0077, 팔보시클립 및 풀베스트란트를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 병용요법제 또는 병용 요법은 GDC-0077, 팔보시클립 및 레트로졸을 포함한다.

[0140] 본원에 기재된 병용요법제 또는 병용 요법은 하나 이상의 투여 제제를 포함하는 키트로서 제공될 수 있다. 한 구체예에서, 키트는 GDC-0077 및 풀베스트란트를 포함한다. 한 구체예에서, 키트는 GDC-0077, 팔보시클립 및 레트로졸을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 키트는 GDC-0077, 팔보시클립 및 풀베스트란트를 포함한다. 한 구체예에서, 본원에 기재된 병용요법제 또는 병용 요법의 제제들은 투여 또는 예를 들어 재구성을 위해 준비된 형태로 키트에 제공된다. 본원에 기재된 키트에는 약품 설명서와 같은 지침서가 포함될 수 있다. 한 구체예에서, 지침서는 약품 설명서이며 - 키트의 각 제제에 대해 하나씩이다.

[0141] 또한, 본원에 기재된 방법을 수행하기 위한 키트가 제공되며, 이는 본원에 기재된 약학 조성물 또는 병용 요법 및 유방암 치료에 사용하기 위한 지침서를 포함한다.

[0142] 키트는 일반적으로 적절한 포장을 포함한다. 키트는 본원에 기재된 임의의 약학 조성물을 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 각 구성요소(구성요소가 두 개 이상인 경우)를 별도의 용기에 포장하거나 또는 교차 반응성 및 보관 수명이 허용되는 경우 일부 구성요소들을 하나의 용기에 조합할 수 있다. 키트의 하나 이상의 구성요소들은 무균일 수 있고 및/또는 무균 포장에 포함될 수 있다.

[0143] 방법

[0144] 본원은 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 이러한 방법은 PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서, PI3K 억제제 (바람직하게는 PI3K α 억제제, 예를 들어, GDC-0077), CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립), 및 내분비 요법 (예를 들어, 풀베스트란트 또는 레트로졸)을 포함하는 병용 요법을 환자에게 투여함으로써 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 것을 포함한다.

[0145] 또한 치료적 유효량의 GDC-0077, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립), 및 내분비 요법 (예를 들어, 풀베스트란트 또는 레트로졸)을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 (HR+/HER2-) 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구체예들에서, CDK4/6 억제제는 팔보시클립이다. 일부 구체예들에서, CDK4/6 억제제는 리보시클립 또는 아베마시클립이다. 일부 구체예들에서, 내분비 요법은 풀베스트란트이다. 일부 구체예들에서, 내분비 요법은 레트로졸이다.

[0146] 한 양상에서, 치료적 유효량의 GDC-0077, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 팔보시클립 및 풀베스트란트를 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 (HR+/HER2-) 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0147] 또 다른 양상에서, 본 발명은 치료적 유효량의 GDC-0077, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 팔보시클립 및 레트로졸을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 (HR+/HER2-) 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0148] 일부 구체예들에서, GDC-0077, 팔보시클립 및 풀베스트란트를 포함하는 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이 제공되며, 이때 상기 병용 요법은 28일 사이클에 걸쳐 투여된다.

[0149] 일부 구체예들에서, PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 다음을 포함하는 투여 요법을 포함하는 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함한다:

[0150] a. GDC-0077을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여;

[0151] b. 팔보시클립을 첫 번째 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여; 및

- [0152] c. 폴베스트란트를 첫 번째 28일 사이클의 1일 및 15일차에 투여.
- [0153] 이들 구체예들 중 일부에서, 상기 방법은 다음을 포함하는 1회 이상의 추가 28일 사이클을 추가로 포함한다:
- [0154] a. GDC-0077을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여;
- [0155] b. 팔보시클립을 각 추가 28일 사이클의 1-21일차에 투여; 및
- [0156] c. 폴베스트란트를 각 추가 28일 사이클의 1일차에 (또는 대략 4주 마다 1회) 투여.
- [0157] 일부 구체예들에서, 환자는 PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성, Her2 음성, 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진다. 일부 구체예들에서, 환자는 위치 88, 106, 111, 118, 345, 420, 453, 542, 545, 546, 1043, 1047 및 1049 중 하나 이상에서 돌연변이를 가지는 돌연변이 PIK3CA를 가진다. 일부 구체예들에서, 환자는 H1047, E545, E542, Q546, N345, C420, M1043, G1049, E453, K111, G106, G118, 및 R88 중 하나 이상에서 돌연변이를 가지는 돌연변이 PIK3CA를 가진다. 일부 구체예들에서, 환자는 H1047D/I/L/N/P/Q/R/T/Y, E545A/D/G/K/L/Q/R/V, E542A/D/G/K/Q/R/V, Q546E/H/K/L/P/R, N345D/H/I/K/S/T/Y, C420R, M1043I/T/V, G1049A/C/D/R/S, E453A/D/G/K/Q/V, K111N/R/E, G106A/D/R/S/V, G118D, 및 R88Q로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 돌연변이들을 포함하는 돌연변이 PIK3CA를 가진다. 일부 구체예들에서, 환자는 E542K, E545K, Q546R, H1047L 및 H1047R로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 돌연변이들을 포함하는 돌연변이 PIK3CA를 가진다. 일부 구체예들에서, 환자는 H1047D/I/L/N/P/Q/R/T/Y, E545A/D/G/K/L/Q/R/V, E542A/D/G/K/Q/R/V, Q546E/H/K/L/P/R, N345D/H/I/K/S/T/Y, C420R, M1043I/T/V, G1049A/C/D/R/S, E453A/D/G/K/Q/V, K111N/R/E, G106A/D/R/S/V, G118D, 및 R88Q로 구성된 그룹에서 선택된 PIK3CA 돌연변이를 발현하는 유방암을 가진다. 일부 구체예들에서, 환자는 E542K, E545K, Q546R, H1047L 및 H1047R로 구성된 그룹에서 선택된 PIK3CA 돌연변이를 발현하는 유방암을 가진다. 일부 구체예들에서, 환자는 E542K, E545K, Q546R, H1047L 및 H1047R로 구성된 그룹에서 선택된 PIK3CA 돌연변이, 및 제2 돌연변이 (예를 들어, E453Q/K, E726K 및 M1043L/I에서 선택된 제2 돌연변이)를 가진다. 일부 구체예들에서, 환자는 E542K + E453Q/K, E542K + E726K, E542K + M1043L/I; E545K + E453Q/K, E545K + E726K, E545K + M1043L/I; H1047R + E453Q/K, 및 H1047R + E726K로 구성된 그룹에서 선택된 이중 돌연변이를 발현하는 PIK3CA 돌연변이를 발현하는 유방암을 가진다.
- [0158] PIK3CA-돌연변이 중앙 상태는 중앙검사실의 혈액 검사 또는 로컬검사실의 혈액 또는 중앙 조직 검사에 의해 평가될 수 있다. 일부 구체예들에서, 적격 PIK3CA 돌연변이를 식별하기 위한 중앙검사실 검사는 Foundation Medicine, Inc.에서 수행된 FoundationOne 액체 임상 시험 분석이다. 일부 구체예에서, 로컬검사실의 혈액 또는 중앙 조직 검사는 CLIA- 인증받은 또는 이에 상응하는 실험실에서 스폰서가 사전 승인한 PCR- 또는 NGS-기반 분석을 사용하여 수행된다.
- [0159] 일부 구체예들에서, GDC-0077, 팔보시클립 및 레트로졸을 포함하는 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이 제공되며, 이때 상기 병용 요법은 28일 사이클에 걸쳐 투여된다.
- [0160] 일부 구체예들에서, PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 다음을 포함하는 투여 요법을 포함하는 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함한다:
- [0161] a. GDC-0077을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여;
- [0162] b. 팔보시클립을 첫 번째 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여; 및
- [0163] c. 레트로졸을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여.
- [0164] 이들 구체예들 중 일부에서, 상기 방법은 다음을 포함하는 1회 이상의 추가 28일 사이클을 추가로 포함한다:
- [0165] a. GDC-0077을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여;
- [0166] b. 팔보시클립을 각 추가 28일 사이클의 1-21일차에 투여; 및
- [0167] c. 레트로졸을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여.
- [0168] 한 구체예에서, 상기 방법은 (i) GDC-0077; (ii) 폴베스트란트; 및 (iii) 팔보시클립을 포함하는 병용 요법을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 투여 요법에 따라 투여되는 (i) GDC-0077; (ii) 팔보시클립

립; 및 (iii) 폴베스트란트를 포함하는 병용 요법을 포함한다.

- [0169] 한 구체예에서, 상기 방법은 (i) GDC-0077; (ii) 폴베스트란트; 및 (iii) 팔보시클립을 포함하는 병용 요법을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 투여 요법에 따라 투여되는 (i) GDC-0077; (ii) 팔보시클립; 및 (iii) 레트로졸을 포함하는 병용 요법을 포함한다.
- [0170] 추가 양상에서, PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 종양 성장을 억제 또는 종양 퇴행을 생성/증가시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 본원에 설명된 방법과 다른 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0171] 일부 구체예들에서, 에스트로겐 수용체(ER) 양성 및/또는 프로게스테론 수용체 양성 종양은 미국 임상 종양 학회/미국 병리학회 (ASCO/CAP) 가이드라인에 따라 기록되며 로컬에서 평가되는데, 가장 최근의 종양 생검에 기초하여, 1%의 종양 세포가 양성으로 염색되는 것으로 정의된다.
- [0172] 일부 구체예들에서 HER2 음성 종양은 ASCO/CAP 가이드라인에 따라 기록되며, HER2 면역조직화학(IHC) 점수가 0 또는 1+이거나, IHC 점수가 2+이고, 이와 함께 인시튜 혼성화 검사에서 *HER2* 유전자 증폭 부재를 나타내는 형광, 발색, 또는 은 음성이고 가장 최근의 종양 생검에 기반하여 로컬에서 평가시 < 2.0의 HER2/CEP17 비율로 정의된다.
- [0173] 일부 구체예들에서, 환자는 ≥ 18 세의 여성 또는 남성이다.
- [0174] 일부 구체예들에서, 환자는 폐경 후(예를 들어, 폐경 후 여성)이다. 폐경 후 여성은 다음 기준 중 적어도 하나로 정의된다: (1) 연령 ≥ 60 세; (2) 연령 < 60세이고 경구 피임약, 호르몬 대체 요법, 성선 자극 호르몬 방출 호르몬 효능제 또는 길항제가 없는 상태에서 로컬 검사실 평가시 무월경이 12개월 미만이고 폐경 후 범위에 속하는 난포 자극 호르몬 및 혈장 에스트라디올 수치; (3) 양측 난소 절제술 기록존재 (사이클 1의 1일차 첫 번째 치료의 ≥ 14 일 이전 및 기준값으로 회복).
- [0175] 일부 구체예들에서, 환자가 폐경 전 또는 폐경 전후 여성 (즉, 폐경 후 기준을 충족하지 않음)이고 사이클 1의 1일차 최소 2주 전에 시작하여 연구 치료 기간 동안 계속된 황체 형성 호르몬-방출 호르몬 (LHRH) 효능제 요법 (예를 들어, 고세렐린 또는 류프롤라이드)으로 치료 받은 적이 있다.
- [0176] 일부 구체예들에서, 환자가 남성이고 사이클 1의 1일차 최소 2주 전에 시작하여 연구 치료 기간 동안 계속된 LHRH 효능제 요법 (예를 들어, 고세렐린 또는 류프롤라이드)으로 치료 받은 적이 있다.
- [0177] 본원에 기재된 제제는 약품 설명서에 따라 투여될 수 있다. 본원에 기재된 방법의 한 구체예에서, 제제들은 본원에 기재된 바와 같은 유효량으로 투여될 수 있다. 일부 구체예들에서, 해당되는 경우, 팔보시클립, 폴베스트란트 또는 레트로졸은 승인된 투여 경로에 의해 승인된 투여량으로 투여된다.
- [0178] 본원에 상세히 기술된 병용 요법의 제제들은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 삼중 병용 요법 중 2가지는 동시에 투여할 수 있고 세 번째 제제는 전후에 투여할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 방법의 한 구체예에서, GDC-0077의 투여는 다른 제제(예를 들어, 폴베스트란트 또는 레트로졸)의 투여 전에 이루어진다. 본원에 기재된 방법의 한 구체예에서, GDC-0077의 투여는 폴베스트란트 또는 레트로졸의 투여 전에 이루어지고 폴베스트란트 또는 레트로졸의 투여는 CDK4/6 억제제(예를 들어, 팔보시클립)의 투여 전에 이루어진다. 또 다른 구체예에서, GDC-0077은 팔보시클립 이전 또는 이와 동시에 투여되고 폴베스트란트 또는 레트로졸은 이후에 투여된다.
- [0179] 일부 구체예들에서, GDC-0077은 예를 들어, 하나 이상의 경구 정제로 3, 6 또는 9 mg 양으로 투여된다. 일부 구체예들에서, GDC-0077은 경구로 9mg의 일일 용량으로 투여된다. 이들 구체예들 중 일부에서, GDC-0077은 예를 들어, 경구 정제로 9 mg 양으로 투여된다.
- [0180] 본원에 기재된 방법의 한 구체예에서, 팔보시클립은 본원에 기재된 삼중 병용 요법의 제제로서 투여된다. 한 구체예에서, 팔보시클립은 125 mg, 100 mg 또는 75 mg의 양으로 경구 투여된다. 또 다른 구체예에서, 팔보시클립은 125 mg의 양으로 경구 투여된다. 또 다른 구체예에서, 팔보시클립은 100 mg의 양으로 경구 투여된다. 또한 또 다른 구체예에서, 팔보시클립은 75 mg의 양으로 경구 투여된다. 이러한 구체예들에서, 팔보시클립은 각 28일 사이클의 1-21일차에 QD 투여된다. 본원에 기재된 방법들의 또 다른 구체예에서, 팔보시클립은 약품 설명서에 따라 투여된다. 한 구체예에서, 팔보시클립은 각 28일 사이클의 1-21일차에 본원에 기재된 양으로 경구 QD 투여된다. 또 다른 구체예에서, 팔보시클립의 양은 초기 투여량으로부터 변형(예를 들어, 감소)된다. 한 이러한 구체예에서, 투여되는 팔보시클립의 양은 125 mg에서 100 mg으로 감소되고, 한 구체예에서 75 mg으로 추가로 감소

될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 팔보시클립은 본원에 기재된 투여 요법으로 투여된다.

- [0181] 일부 구체예들에서, 팔보시클립은 예를 들어, 경구 캡슐 또는 정제로 125 mg 양으로 투여된다.
- [0182] 본원에 기재된 방법들의 또 다른 구체예에서, 폴베스트란트는 약 500mg의 용량으로 투여된다. 본원에 기재된 방법들의 한 구체예에서, 폴베스트란트는 약품 설명서에 따라 투여된다. 한 구체예에서, 폴베스트란트는 250mg 근육내 주사 2회로 별도 투여한다. 또 다른 구체예에서, 폴베스트란트는 본원에 기재된 투여 요법으로 투여된다. 하나의 이러한 구체예에서, 폴베스트란트는 첫 번째 28일 사이클의 1일차 및 15일차 및 이후 각각의 후속 28일 사이클의 1일차에 투여된다.
- [0183] 일부 구체예들에서, 폴베스트란트는 예를 들어 근육내(IM) 주입에 의해 500 mg의 양으로 투여된다.
- [0184] 본원에 기재된 방법들의 또 다른 구체예에서, 레트로졸은 약 2.5mg의 용량으로 투여된다. 본원에 기재된 방법들의 한 구체예에서, 레트로졸은 약품 설명서에 따라 투여된다. 또 다른 구체예에서, 폴베스트란트는 본원에 기재된 투여 요법으로 투여된다. 한 이러한 구체예에서, 레트로졸은 약 2.5 mg QD의 용량으로 경구 투여된다.
- [0185] 일부 구체예들에서, 레트로졸은 예를 들어, 경구 정제로 2.5 mg 양으로 투여된다.
- [0186] 한 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 1회의 28일 사이클을 포함하는 투여 요법에 따라 투여되는 본원에 기재된 병용 요법을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 첫 번째의 28일 사이클, 후속하여 추가 28일 사이클들을 포함하는 투여 요법에 따라 투여되는 본원에 기재된 병용 요법을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 첫 번째의 28일 사이클, 후속하여 2-10회 28일 사이클들을 포함하는 투여 요법에 따라 투여되는 본원에 기재된 병용 요법을 포함한다. 또한 또 다른 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 첫 번째의 28일 사이클, 후속하여 2-8회 28일 사이클들을 포함하는 투여 요법에 따라 투여되는 본원에 기재된 병용 요법을 포함한다. 본원에 기재된 방법들의 한 구체예에서, 투여 요법은 첫 번째의 28일 사이클, 후속하여 2-36, 2-30, 2-24, 2-18, 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 또는 2-4회의 28일 사이클을 포함한다.
- [0187] 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법의 추가 구체예가 본원에 제공된다.
- [0188] 한 구체예에서, 병용요법제의 효능은 PFS의 함수로 측정된다. 한 이러한 구체예에서, 환자의 PFS는 비치료 또는 SOC 치료와 비교하여 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20개월 또는 그 이상 증가한다. 한 구체예에서, PFS는 본원에 기재된 병용 요법의 첫 번째 투여 후 적어도 64개월 동안 측정된다. 또 다른 구체예에서, 효능은 바이오마커 음성 환자 세트와 비등한 바이오마커 양성 환자 세트 (예를 들어, PIK3CA를 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 바이오마커 패널)에서 PFS의 함수로서 측정된다.
- [0189] 한 구체예에서, 본원에 제공된 방법에 따른 병용 요법으로의 치료는 비치료 또는 SOC 치료와 비교하여 환자의 OS를 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20개월 이상 증가시킨다. 한 구체예에서, 본원에 제공된 방법에 따른 병용 요법으로의 치료는 환자의 ORR 양을 증가시킨다. 또 다른 구체예에서, 반응의 효능은 비치료 또는 SOC 치료와 비교하여 DOR의 함수로 측정된다. 또한 또 다른 구체예에서, 반응의 효능은 비치료 또는 SOC 치료와 비교하여 CBR의 함수로 측정된다.
- [0190] 또 다른 구체예에서, TTP는 본원에 제공된 방법에 따른 병용 요법으로 치료한 후 환자에서 증가된다. 또 다른 구체예에서, PFS는 본원에 제공된 방법에 따른 병용 요법으로 치료한 후 환자에서 증가된다. 한 구체예에서 본원에서 제공되는 환자는 본원에서 제공되는 방법에 따른 병용 요법으로 치료한 후 CR을 갖는 것으로 진단된다. 한 구체예에서 본원에서 제공되는 환자는 본원에서 제공되는 방법에 따른 병용 요법으로 치료한 후 PR을 갖는 것으로 진단된다. 한 구체예에서 본원에서 제공되는 환자는 본원에서 제공되는 방법에 따른 병용 요법으로 치료한 후 SD를 갖는 것으로 진단된다.
- [0191] 이들 구체예들 중 일부에서, 환자는 근치 요법(예를 들어, 근치 목적의 외과적 또는 방사선 요법)을 받을 수 없는 국소 진행성 또는 전이성 유방암(예를 들어, 조직학적 또는 세포학적으로 확정됨)을 가진다.
- [0192] 일부 구체예들에서, 환자는 보조 내분비 치료 중 또는 아로마타제 억제제 또는 타목시펜을 사용한 보조 내분비 요법 완료 후 12개월 이내에 질병 진행이 있다. 아로마타제 억제제의 비제한적 예는 아나스트로졸, 레트로졸 및 엑세메스탄을 포함한다. 일부 구체예들에서, CDK4/6 억제제가 신보조 또는 보조 요법의 일부로 포함된 경우, 환자는 선행 또는 보조 요법의 CDK4/6 억제제 부분 완료 후 >12개월에 진행 사건이 있어야 한다.
- [0193] 본원에 기재된 방법들의 한 구체예에서, 환자는 본원에 기재된 병용 요법의 투여 전에 하나 이상의 암 요법으로

치료받은 적이 있다. 본원에 기재된 방법들의 한 구체예에서, 선행 요법은 폴베스트란트 또는 레트로졸 및/또는 CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기재된 환자는 폴베스트란트 또는 레트로졸, PI3K 억제제, 및/또는 CDK4/6 억제제로 이전에 치료받은 적이 없다.

[0194] 본원에 기재된 방법들의 한 구체예에서, 환자는 하나 이상의 암 요법(예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립과 같은 CDK4/6 억제제)에 내성인 본원에 기재된 유방암을 가진다. 본원에 기재된 방법들의 한 구체예에서, 암 요법에 대한 내성은 암의 재발 또는 불응성 암을 포함한다. 재발은 치료 후 원래 부위 또는 새로운 부위에서 암이 다시 나타나는 것을 의미 할 수 있다. 본원에 기재된 방법들의 한 구체예에서, 암 요법에 대한 내성은 항암 요법으로 치료하는 동안 암의 진행을 포함한다. 본원에 기재된 방법들의 일부 구체예들에서, 암 요법에 대한 내성은 치료에 반응하지 않는 암을 포함한다. 암은 치료 초기에 내성이 있거나 치료 중 내성이 될 수 있다. 본원에 기재된 방법들의 일부 구체예들에서, 암은 초기 또는 말기이다.

[0195] GDC-0077과 CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립) 및 내분비 요법 (예를 들어, 폴베스트란트 또는 레트로졸)의 공동 투여는 CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립) 또는 CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립)와 내분비 요법 (예를 들어, 폴베스트란트 또는 레트로졸)의 병용요법제에 대한 종양 (예를 들어, 유방암)의 내성 발생을 예방 또는 지연시킬 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 병용 요법을 투여하는 것을 포함하는, CDK4/6 억제제(예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립)를 함유하는 요법에 대한 종양(예를 들어, 유방암)의 내성 발생을 예방하거나 지연시키는 방법이 제공된다. 일부 구체예들에서, 팔보시클립을 함유하는 요법에 대한 암 (예를 들어, 유방암)의 내성 발생을 예방 또는 지연시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 GDC-0077, 팔보시클립 및 폴베스트란트를 포함하는 병용 요법, 또는 GDC-0077, 팔보시클립 및 레트로졸을 포함하는 병용 요법을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에서, 병용 요법은 본원에 설명된 임의의 방법에 따라 투여된다.

[0196] 한 구체예에서, 본원에 기재된 환자는 본원에 기재된 병용 요법의 투여 전에 아로마타제 억제제(예를 들어, 아나스트로졸, 레트로졸 또는 엑세메스탄) 또는 타목시펜으로 사전 치료를 받은 적이 있다. 하나의 이러한 구체예에서, 환자는 아로마타제 억제제 또는 타목시펜으로의 선행 치료 동안 재발하거나 이러한 투여 후에 질병 진행을 나타내었다. 하나의 이러한 구체예에서, 보조 내분비 요법의 처음 12개월 동안 재발 또는 질병 진행이 관찰되었다. 한 구체예에서, 선행 치료은 본원에 기재된 하나 이상의 아로마타제 억제제를 이용한 것이었다. 또 다른 구체예에서, 선행 치료는 타목시펜을 이용한 것이었다. 또한 또 다른 이러한 구체예에서, 선행 치료는 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 것이었다. 한 이러한 구체예에서, 본원에 기재된 환자는 레트로졸, 타목시펜, 아나스트로졸 또는 엑세메스탄으로 사전 치료를 받았다. 또 다른 이러한 구체예에서, 본원에 기재된 환자는 본원에 기재된 병용 요법의 투여 전에 아로마타제 억제제 또는 타목시펜으로 3-6년 동안 치료를 받았다. 또 다른 이러한 구체예에서, 본원에 기재된 환자는 본원에 기재된 병용 요법의 투여 전에 아로마타제 억제제 또는 타목시펜으로 6년 이상 동안 치료를 받았다. 또한 또 다른 구체예에서, 본원의 환자는 폐경 후이다. 또 다른 구체예에서, 본원의 환자는 예를 들어 RECIST에 의해 측정된 바와 같이 적어도 하나의 측정가능한 병변을 갖는다.

[0197] 본원에 기재된 방법들의 한 구체예에서, 본원에 기술된 바와 같이 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성을 갖는 환자는 본원에 기재된 병용 요법의 투여 전, 예를 들어, 유방 보존술 (즉, 공간을 두고 원발성 종양 제거에 중점을 둔 종괴절제술(lumpectomy)), 또는, 보다 광범위한 치료 (즉, 유방 조직 전체의 완전한 제거를 목표로 하는 유방절제술(mastectomy))와 같은 외과적 치료를 받았을 수 있다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기재된 환자는 본원에 기재된 병용 요법으로 치료한 후 외과적 치료를 받을 수 있다.

[0198] 방사선 요법은 일반적으로 수술 후 남아 있는 미세한 암세포를 죽이는 것을 목표로 수술 후 유방/흉벽 및/또는 국소 림프절에 투여된다. 유방보존술의 경우 남아있는 유방조직에 때로는 국소림프절(액와림프절 포함)에 방사선을 투여한다. 유방 절제술의 경우 국소 재발 위험이 더 높을 것으로 예측되는 요인이 있는 경우 방사선을 계속 투여할 수 있다. 본원에 기재된 방법들의 일부 구체예들에서 본원에 기재된 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자는 본원에 기재된 병용 요법의 투여 전 방사선 요법을 받았을 수 있다. 본원에 기재된 방법들의 다른 구체예들에서 본원에 기재된 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자는 본원에 기재된 병용 요법의 투여 후 방사선 요법을 받았을 수 있다.

[0199] 또 다른 구체예에서, 환자는 PI3K 억제제로 사전치료를 받지 않았다. 또한 또 다른 구체예에서, 환자는 mTOR 억제제로 사전치료를 받지 않았다. 또한 또 다른 구체예에서, 환자는 AKT 억제제로 사전치료를 받지 않았다. 또

다른 구체예에서, 환자는 이전에 전이성 유방암에 대한 세포독성 화학치료 요법으로 치료받은 적이 없다. 또한 또 다른 구체예에서, 본원에 기재된 환자는 예를 들어 풀베스트란트를 비롯한 SERD(선택적 에스트로겐 수용체 분해제)로 이전에 치료받은 적이 없다.

[0200] 또한, 본원에 기재된 병용 요법을 투여함으로써 본원에 기재된 환자에서 종양 성장을 억제하거나 종양 퇴행을 생성하는 방법이 제공된다.

[0201] 한 구체예에서 본원에 기재된 병용 요법을 투여함으로써 본원에 기재된 환자에서 종양 퇴행을 생성 또는 개선하는 방법이 제공된다.

[0202] 병용 치료법의 개발은 예를 들어 허용 가능한 독성을 유지하면서 개선된 효능을 유도할 수 있는 병용 요법을 위한 제제의 선택을 포함하는 도전 과제를 제기한다. 한 가지 특별한 문제는 해당 병용의 점진적인 독성을 구별할 필요가 있다는 것이다. 본원에 기재된 방법의 한 구체예에서, 본원에 기재된 조합 요법(예: GDC-0077, 풀베스트란트 및 팔보시클립)은 시차를 둔 투여 일정을 포함하는 투여 요법으로 투여된다. 한 구체예에서, 본원에 기재된 병용 요법(예: GDC-0077, 풀베스트란트 및 팔보시클립)은 28일 사이클로 동시에 투여된다.

[0203] 본원에 제공된 방법의 한 구체예에서, GDC-0077은 각 28일 사이클의 각 일차에 QD로 투여되고 팔보시클립은 각 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여된다. 이러한 구체예들에서, 풀베스트란트는 본원에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 첫 번째 28일 사이클의 1일 및 15일차 및 이후 각 28일 사이클의 1일차에 투여된다.

[0204] 본원에 제공된 방법의 한 구체예에서, GDC-0077 및 레트로졸은 각 28일 사이클에 QD로 각각 투여되고 팔보시클립은 각 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여된다.

[0205] 일부 구체예들에서, 환자는 연구 치료 시작 전 14일 이내에 적절한 혈액학적 및 장기 기능을 가진다.

[0206] 고혈당의 위험이 있거나 발생하기 쉬운 환자(예를 들어, 비만 또는 당뇨병 진단계 환자)에서는 환자의 고혈당을 관리하기 위해 메트포르민을 투여할 수 있다. 그러므로 일부 구체예들에서, PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 GDC-0077, CDK4/6 억제제 (예를 들어, 팔보시클립, 리보시클립, 또는 아베마시클립) 및 내분비 요법 (예를 들어, 풀베스트란트 또는 레트로졸)을 포함하는 병용 요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 환자는 이전에 메트포르민으로 치료받았다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 메트포르민, GDC-0077, 팔보시클립 및 풀베스트란트를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 GDC-0077, 팔보시클립 및 풀베스트란트는 본원에 상술된 임의의 방법에 따라 투여된다. 일부 구체예들에서, 상기 방법은 메트포르민, GDC-0077, 팔보시클립 및 레트로졸을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 GDC-0077, 팔보시클립 및 레트로졸은 본원에 상술된 임의의 방법에 따라 투여된다. 이들 구체예들 중 일부에서, 메트포르민의 용량 또는 요법은 GDC-0077 투여 전에 환자의 고혈당을 완화, 안정화 또는 감소시키기 위해 조정된다. 이들 구체예들 중 일부에서, 환자는 GDC-0077의 투여 전에 약 15일 동안 일일 500 mg 내지 2000 mg(예를 들어, 500 mg)의 메트포르민을 투여받는다. 이들 구체예들 중 일부에서, 환자는 GDC-0077 투여 후 팔보시클립 및 풀베스트란트 또는 레트로졸 투여 전 약 15일 동안 일일 500 mg 내지 2000 mg (예를 들어, 500 mg)의 메트포르민을 투여받는다. 이들 구체예들 중 일부에서, GDC-0077, 팔보시클립 및 풀베스트란트 또는 레트로졸은 본원에 상술된 투여 요법에 따라 투여된다.

[0207] *바이오마커*

[0208] 유방암은 분자 시그니처와 다양한 돌연변이 프로파일 어레이로 정의되는 많은 별개의 하위 유형을 가진 이질적인 질병이다. 한 구체예에서, 환자는 PIK3CA/AKT1/PTEN 변형 상태에 대해 테스트될 수 있다. 한 구체예에서, 본원에 기재된 환자는 포스파타제 및 텐신 동족체(PTEN) 돌연변이, PTEN 발현의 손실, 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제 촉매 소단위 알파(PIK3CA) 돌연변이, 단백질 키나제 B 알파(AKT1) 돌연변이, 또는 이들의 조합 중 하나 이상에 대해 테스트될 수 있다. 한 구체예에서, PTEN 발현의 손실은 반접합 또는 동형접합이다. 또 다른 구체예에서, 본원에 기재된 환자의 샘플은 연구 치료의 안전성 및 효능과 상관관계가 있을 수 있는 요인들을 확인하기 위한 노력의 일환으로 추가 바이오마커에 대해 평가될 수 있다.

[0209] 본원에 기재된 방법들의 한 구체예에서, NGS, 전체 게놈 시퀀싱(WGS), 기타 방법, 또는 이들의 조합은 본원에 기재된 환자의 혈액 샘플 및 종양 조직으로부터 획득된 DNA에 사용될 수 있다. 이러한 샘플들은 연구 약물에 대한 반응을 예측하거나, 더 심각한 질병 상태로의 진행과 관련되거나, 연구 약물에 대한 후천적 내성과 관련되거나, 질병 생물학에 대한 지식과 이해를 증가시킬 수 있는 생식계열(예: BRCA1/2) 및 체세포 변형을 확인하기 위해 분석될 수 있다. 본원에 기재된 방법들의 또 다른 구체예에서, 본원에 기술된 환자는, 본원에 제공된 바와

같이, PIK3CA 또는 AKT1에서 돌연변이 활성화와 같은 PI3K/Akt 신호전달의 활성화, 뿐만 아니라 PTEN 변화로 특징되는 암을 가질 수 있다. 또 다른 구체예에서, PIK3CA/AKT1/PTEN-변화된 종양 상태는 NGS 분석(예를 들어, Foundation Medicine, Inc.[FMI])을 사용하여 결정된다. 보관 조직에서 PIK3CA/AKT1/PTEN-변화된 상태 및 반응 측정에 관한 검토를 지속적으로 수행할 수 있다. 본원에 제공된 바와 같은 바이오마커(예를 들어, PTEN)의 발현은 예를 들어 면역조직화학(IHC)과 같은 당업계에서 공지된 기술을 사용하여 측정될 수 있다.

- [0210] 순환하는 종양 DNA(ctDNA)는 상피암이 있는 암 환자의 혈액에서 검출될 수 있으며 진단 및 치료적 의미가 있을 수 있다 (Schwarzenbach et al. 2011). 예를 들어, 종양 세포의 돌연변이 상태는 ctDNA의 분리를 통해 얻을 수 있고 (Maheswaran S, et al. N Engl J Med 2008;359:366-77), ctDNA는 흑색종의 치료 효과를 모니터링하는 데 사용되었다 (Shinozaki M, et al. Clin Cancer Res 2007;13:2068-74). 본원에 기재된 환자로부터의 혈액 샘플은 스크리닝 시, 최초 종양 평가 시 및/또는 연구 완료/조기 종료 방문 시 수집될 수 있다. 한 구체예에서, 샘플들은 기준값에서 발암성 유전자 변형을 평가하고 GDC-0077, CDK4/6 억제제(예: 팔보시클립, 리보시클립 또는 아베마시클립) 및 폴베스트란트 또는 레트로졸을 사용한 치료 후 새로운 변형의 출현 가능성을 평가하는 데 사용된다.
- [0211] 실시예
- [0212] 약어:
- [0213] AE, 이상 반응;
- [0214] AUC₀₋₂₄, 0-24시간에서 농도-시간 곡선 아래의 면적;
- [0215] BMI: 체질량 지수;
- [0216] CDK4/6i, 사이클린 의존성 키나제 4/6 억제제;
- [0217] CI, 신뢰 구간;
- [0218] C_{max}, 최대 혈청 농도;
- [0219] CR, 완전 반응;
- [0220] ctDNA: 순환 종양 DNA;
- [0221] D, 일차;
- [0222] ECOG, 미동부 종양 협동연구 그룹;
- [0223] GMR, 기하 평균 비율;
- [0224] HbA1c, 당화혈색소;
- [0225] HER2, 인간 표피 성장 인자 수용체 2;
- [0226] MAF, 돌연변이 대립유전자 빈도;
- [0227] MBC, 전이성 유방암;
- [0228] MTD, 최대 허용 용량;
- [0229] NCI-CTCAE, 미국 국립 암 연구소 이상 반응 공통용어기준;
- [0230] PD, 약력학;
- [0231] PrD, 진행성 질병;
- [0232] PIK3CA, 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제, 촉매 소단위 알파;
- [0233] PK, 약동학;
- [0234] PR, 부분 반응;
- [0235] pts: 환자
- [0236] RECIST, 고형종양에서의 반응 평가 기준;

- [0237] SD, 안정적인 질병;
- [0238] SLD, 최장 직경의 합;
- [0239] TRAE, 치료 관련 이상 반응.
- [0240] 실시예 1이종이식 마우스 모델에서 GDC-0077, 팔보시클립 및 폴베스트란트의 효능
- [0241] GDC-0077, 팔보시클립 및 폴베스트란트 단독 및 병용시의 효능은 암컷 흥선 누드 마우스를 사용하여 MCF-7(PIK3CA 돌연변이 E545K, ER+) 유방 암종 이종이식 모델에서 수행되었다.
- [0242] 절차:
- [0243] 세포 이식 1-3일 전에 견갑골 사이에 0.36 mg 에스트라디올 펠릿을 s.c. 이식한다.
- [0244] 유방 지방 패드의 0% Matrigel sc에 1×10^7 개의 MCF7 종양 세포가 있는 CR 암컷 NCr nu/nu 마우스를 준비한다.
- [0245] 세포 주입 부피는 0.1mL/마우스이다.
- [0246] 마우스를 에스트로겐 독성의 징후에 대해 모니터링한다. 모니터링에는 펠릿 이식 후 처음 3-4주 동안 주 1회 방광 촉진(bladder palpation)이 포함된다. 독성 징후가 나타날 수 있으므로 3-4주 후 동물을 최소 주 2회 모니터링한다. 모니터링은 방광이 확장되었는지 확인하기 위한 방광 촉진으로 이루어진다. 확장되면, 방광을 압박한다. 동물이 스스로 소변을 볼 수 없으면 방광을 압박할 수 없으며 소변에 혈액이나 침전물이 있으면 안락사된다.
- [0247] 시작일 연령: 8 내지 10주령.
- [0248] 종양의 평균 크기가 $180 - 220 \text{ mm}^3$ 에 도달하면 페어 매칭을 수행하고 치료를 시작한다.
- [0249] 체중: 5/2 이후 종료시까지 biwk
- [0250] 캘리퍼 측정: 종료시까지 biwk
- [0251] 모든 이상 반응이나 사망을 RM, SD, RD 또는 현장 책임자에게 즉시 보고한다.
- [0252] > 30% 체중 감소가 1번 관찰 또는 > 25% 체중 감소가 3회 연속 관찰된 모든 개별 동물들은 안락사된다.
- [0253] 평균 체중 감소가 > 20% 또는 사망률이 >10%인 그룹에서는 투여를 중단한다. 이 그룹은 안락사되지 않고 회복시킨다. >20% 체중 감소가 있는 그룹 내에서 개별 체중 감소 종점에 도달한 개체는 안락사된다. 그룹 치료 관련 체중 감소가 원래 체중의 10% 이내로 회복되면 더 적은 용량 또는 덜 빈번한 투여 일정으로 투여를 재개할 수 있다. 비치료 체중 % 회복에 대한 예외는 사례별로 허용될 수 있다.
- [0254] 종점 TGD. 동물들을 개별적으로 모니터링한다. 본 실험의 종점은 2000 mm^3 또는 45일의 종양 부피 중 먼저 도래하는 것이다. 반응자는 더 오래 추적관찰 될 수 있다. 종점에 도달하면, 동물들을 SOP에 따라 안락사시킨다.
- [0255] 투여 용액 준비
- [0256] DI 수(Water) 중의 0.5% 메틸셀룰로스 : 0.2% Tween 80에서의 GDC-0077 용액을 실온에서 일일 준비하고 4 ° C에서 보관하였다.
- [0257] DI 수(Water) 중의 0.5% 메틸셀룰로스 : 0.2% Tween 80에서의 팔보시클립 용액을 실온에서 매주 준비하고 4 ° C에서 보관하였다.
- [0258] 콘 오일 중의 10% 에탄올에서의 폴베스트란트 용액을 실온에서 매주 준비하고 4 ° C에서 보관하였다.
- [0259] 사용된 비히클은 DI 수 중의 0.5% 메틸셀룰로스 : 0.2% Tween 80이었다.
- [0260] 투여:
- [0261] 투여 전에 제제가 실온과 평형을 이루게 한다.
- [0262] GDC-0077의 용량은 MTD로 결정되었다.
- [0263] 팔보시클립, 이후 폴베스트란트, 이후 GDC-0077을 투여한다 (서로 직후에). 폴베스트란트를 투여하지 않는 날에는 팔보시클립을 먼저 투여하고, 직후 GDC-0077을 투여한다.

[0264] GDC-0077, 팔보시클립 및 비히클에 대한 투여 부피는 10 mL/kg (0.200mL/20g 마우스)였으며, 체중에 따라 조정되었다.

[0265] 폴베스트란트의 투여 부피는 0.2mL/마우스였으며 체중에 따라 조정되지 않았다.

[0266] 결과

[0267] GDC-0077과 팔보시클립은 경구 위관영양법으로 일일 1회 투여었고, 폴베스트란트는 200mg/kg(5mg/마우스)으로 피하(s.c.)로 주 1회 투여되었다. 한 세트의 실험에서 각 마우스(N = 12)는 21일 동안 25mg/kg(경구, QD) GDC-0077(G), 21일 동안 50mg/kg(경구, QD) 팔보시클립(P), 및 3주 동안 200 mg/kg(s.c., 매주) 폴베스트란트(F)를 제공받았다. 각 단일 제제 (P, F, 및 G), 이중 병용요법제 (P+F, G+F, 및 G+P) 및 삼중 병용요법제 (G+P+F)의 효과를 도 1에 도시한다. 종양 성장 억제(%TGI), CR 및 PR을 표 1에 나열한다. 상기 결과는 GDC-0077이 MCF-7 PIK3CA 돌연변이 E545K ER+ 유방 암종 이종이식 마우스 모델에서 팔보시클립과 폴베스트란트의 효능을 향상시킨다는 것을 보여준다. 삼중 병용요법제 또한 더 많은 PR을 보였다. 체중을 기준으로 모든 약물 치료제 및 병용요법제가 내약성이었다.

[0268] **표 1.** MCF-7 마우스 이종이식편의 %TGI, CR 및 PR (12마리 동물의 그룹)

제제	%TGI	PR	CR
P	45	0	0
F	52	0	0
G	35	0	0
P+F	71	0	0
G+F	85	0	0
G+P	87	1	0
G+P+F	106	8	0

[0269]

[0270] 그러나, GDC-0077의 50 mg/kg의 일일 용량에서, 삼중 병용요법제는 독성을 야기하였으며 이는 상당한 체중 감소로 나타났다 (도 2).

[0271] 실시예 2GDC-0077의 용량 증량 연구

[0272] 국소 진행성 또는 전이성 *PIK3CA*-돌연변이 고형 종양 환자를 대상으로 일일의 경구 GDC-0077 단독 요법 및 다른 요법과의 병용에 대한 1상 용량 증량 연구를 수행했다.

[0273] 연구 설계

[0274] 3+3 설계의 공개 라벨, 1상 용량 증량.

[0275] GDC-0077은 일일(QD) 6, 9 또는 12mg으로 경구 투여되었다.

[0276] 1차 목표는 최대 허용 용량(MTD) 및/또는 2상 권장 용량(RP2D)을 결정하고 *PIK3CA*-돌연변이 고형 종양 환자에서 GDC-0077의 안전성을 평가하는 것이었다.

[0277] 주요 자격 기준: 종양 조직 또는 ctDNA에서 *PIK3CA*-돌연변이; 공복 혈당 ≤ 140 mg/dL; HbA1c $< 7\%$.

[0278] 단일 용량 약동학 (PK)을 평가하기 위해 사이클 1의 1일차에서 초기 용량 후 48시간까지 혈액 샘플링을 빈번하게 수행했다. 사이클 1의 8일차부터 일일 투여를 시작하고 정상 상태에서 PK를 평가하기 위한 혈액 샘플링을 사이클 1의 15일차에 수행했다.

[0279] 예비 항종양 활성을 평가하기 위해 스크리닝 시 및 8주마다 RECIST v1.1에 의해 종양 평가를 수행하였다. 임상적 유효반응율은 완전 또는 부분 반응 또는, ≥ 24 주 지속되는 안정적인 질병으로 정의되었다.

[0280] 약력학적 활성은 FDG-PET 스캔으로, 면역조직화학(IHC)을 통한 중앙 생검에서 그리고 ctDNA 샘플(FoundationACT 사)에서 연구 전 및 연구 중 (일일 GDC-0077 치료 2주 후)에 평가되었다.

[0281] 결과

[0282] 임상 컷오프 시점에 20명의 환자가 등록되어 단일 제제 GDC-0077로 치료되었다. 모든 환자는 여성이었고, 1명의 결장직장암 남성 환자를 제외하고는 호르몬 수용체 양성, HER2-음성(HR+/HER2-) 유방암이 있었다. 중앙값 연령은 65세(41-77세)였고 11명의 환자(55%)는 기준값에서 ECOG 0을 가졌다. 전반적으로 5명의 환자(25%)가 비만(BMI ≥ 30)이었던 반면, 12mg 코호트에서는 2명의 환자(50%)가 비만이었다.

[0283] 전이성 환경에서 선행 암 요법 횟수의 중앙값은 3회 (1-12)였다. 15명의 환자(75%)는 이전에 전이성 환경에서 화학요법으로 치료 받았다.

[0284] GDC-0077 치료 기간 중앙값은 3.8개월(범위 1.1-17.5)이었고 GDC-0077 누적 용량 강도는 97%였다.

[0285] 모든 환자가 질병 진행(방사선 또는 임상)으로 인해 치료를 중단했다.

[0286] 결과 - 안전성

[0287] 가장 빈번한 이상 반응 (AE) 및 치료 관련(TR) AE를 표 2에 나타낸다.

[0288] **표 2.** 전체 ≥ 20%의 환자에서 이상 반응

	GDC-0077 6		GDC-0077 9		GDC-0077 12		모든 환자	
	mg (n=7)		mg (n=9)		mg (n=4)		(N=20)	
	전체	관련	전체	관련	전체	관련	전체	관련
설사	7 (100%)	3 (43%)	4 (44%)	3 (33%)	3 (75%)	2 (50%)	14 (70%)	8 (40%)
고혈당증	4 (57%)	4 (57%)	6 (67%)	6 (67%)	4 (100%)	4 (100%)	14 (70%)	14 (70%)
구역질	2 (29%)	1 (14%)	5 (56%)	1 (11%)	4 (100%)	1 (25%)	11 (55%)	3 (15%)
구토	2 (29%)	1 (14%)	5 (56%)	3 (33%)	2 (50%)	-	9 (45%)	4 (20%)
피로	-	-	4 (44%)	2 (22%)	2 (50%)	1 (25%)	6 (30%)	3 (15%)
AST 증가	1 (14%)	-	4 (44%)	-	-	-	5 (25%)	-
변비	1 (14%)	1 (14%)	2 (22%)	1 (11%)	2 (50%)	-	5 (25%)	2 (10%)
식욕 감소	2 (29%)	1 (14%)	3 (33%)	3 (33%)	-	-	5 (25%)	4 (20%)
저나트륨혈증	1 (14%)	-	2 (22%)	1 (11%)	2 (50%)	1 (25%)	5 (25%)	2 (10%)
혈소판 감소증	2 (29%)	1 (14%)	3 (33%)	1 (11%)	-	-	5 (25%)	2 (10%)
복통	-	-	2 (22%)	1 (11%)	2 (50%)	-	4 (20%)	1 (5%)
탈모증	-	-	4 (44%)	3 (33%)	-	-	4 (20%)	3 (15%)
ALT 증가	1 (14%)	-	3 (33%)	-	-	-	4 (20%)	-

[0289]

알칼리성 포스파타제 증가	-	-	2 (22%)	-	2 (50%)	-	4 (20%)	-
호흡곤란	1 (14%)	-	3 (33%)	-	-	-	4 (20%)	-
저인산혈증	-	-	3 (33%)	-	1 (25%)	-	4 (20%)	-
말초 신경병증	1 (14%)	-	3 (33%)	1 (11%)	-	-	4 (20%)	1 (5%)
구내염 ¹	1 (14%)	1 (14%)	3 (33%)	3 (33%)	-	-	4 (20%)	4 (20%)
시야 흐림	2 (29%)	1 (14%)	1 (11%)	-	1 (25%)	1 (25%)	4 (20%)	2 (10%)

¹구내염 그룹의 용어 = 구내염, 점막 염증, 구강 궤양, 설염, 입술 궤양, 구개 궤양 및 혀 궤양.

용량 제한 독성은 12mg에서 2명의 환자에서 발생했다 (4등급 고혈당증 1명, 5일간 지속된 3등급 피로 1명). GDC-0077의 MTD는 9 mg QD에서 확인되었다.

등급 $\geq$ 3의 TRAE는 고혈당증 (4명의 환자, 20%), 림프구감소증, 피로, 구역질, 체중 감소 및 무력증(각 1명, 5%)이었다.

AE로 인해 6명의 환자(30%, MTD를 초과한 12mg 용량 수준으로 치료받은 3명의 환자 포함)에서 용량 감소가 발생했으며, 여기에는 고혈당증 및 구역질이 포함되었다.

고혈당증은 가장 빈번한 TRAE였으며 경구 항고혈당 약물(11명의 환자에서 가장 일반적으로 메트포르민)로 관리할 수 있었다. 구내염(구내염, 점막 염증, 구강 궤양, 설염, 입술 궤양, 구개 궤양 및 혀 궤양 포함, 모두 1등급)은 일반적으로 국소 코르티코스테로이드 치료(즉, 텍사메타손 구강 세척제)에 반응했다. 발진(발진, 반구진 발진, 여드름형 피부염, 홍반, 진진 발진 포함)이 3명의 환자(15%)에서 발생했다 (1명은 관련 없는 2등급, 그외 모두 1등급). 치료와 관련된 높은 등급의 위장 독성은 보고되지 않았다 (치료 관련 설사 사건은 모두 1-2등급이었음). 대장염은 보고되지 않았다 (연구 치료시 9명의 환자는 $\geq$ 5개월 치료받았음).

결과 - 약동학

GDC-0077의 혈장 노출은 단일 및 다중 투여 후에 비례적으로 증가했다.

GDC-0077의 단일 투여 후 평균 반감기($t_{1/2}$)는 18.1시간이었다.

일일 1회 연속 투여 시, 관찰된 $t_{1/2}$ 및 투여 빈도와 일치하는 $\sim$ 1.3~3.1배 축적이 있었다.

단일 투여 후 및 MTD(9 mg)(%CV $\sim$ 20%)의 정상 상태에서 C_{max} 및 AUC_{0-24} 에 대한 PK 변동성은 낮았다.

결과 - 임상 활성

전반적으로 부분 반응(PR)은 5명의 환자에서 관찰되었으며(최고 전체 반응율: 25%, 모든 반응자는 이전에 전이 요법을 3회 이상 받았음), 4명의 환자에서 PR이 확인되었다 (확정된 전체 반응율: 20%).

측정 가능한 질병이 있는 19명의 환자 중 최고 전체 반응율은 26%, 확정된 전체 반응율은 21%였다.

임상적 유효반응율은 45%였다 (20명 환자 중 9명).

단일 제제 항종양 활성을 도 3에 나타내었다. p110 α 돌연변이: KIN = 키나제 도메인(H1047, M1043); HEL = 나선형 도메인(E545, E542, Q546); Mu1 = 다중 돌연변이; 0 = 기타: N345K.

결과 - 약리학

기준값에서 그리고 일일 GDC-0077 투여 2주 후 FDG-PET 스캔은 평가된 모든 용량 수준에서 대사 반응을 보였다.

감소된 PI3K 경로 활성은 인단백질에 대해 IHC로 평가시 페어링된 종양 생검에서 관찰되었다.

- [0308] 감소된 ctDNA PIK3CA 돌연변이 대립유전자 빈도는 대부분의 표본에서 시간이 지남에 따라 관찰되었다.
- [0309] 결론
- [0310] 경구 p110 α -선택적 및 돌연변이 분해 억제제 GDC-0077의 단일 제제 용량 증량 연구는 관리 가능한 안전성 프로파일을 입증했으며 일일 1회 9mg에서 MTD를 확인했다.
- [0311] PK 분석은 선형 PK 프로파일을 보여주어 일일 투여를 뒷받침하였다.
- [0312] 항종양 활성은 PIK3CA 돌연변이가 있는 종양 환자에서 21%의 전체 반응율로 우수한 예비 결과를 보여주었다.
- [0313] 약력학적 조절은 FDG-PET에 의해 종양에서, IHC에 의해 종양 생검에서 및 ctDNA 역학에서 관찰되었다.
- [0314] 실시예 3GDC-0077/팔보시클립/레트로졸 병용에 대한 임상 연구
- [0315] 일일 경구 GDC-0077 단독 및 내분비 및 대상이 되는 요법과의 병용에 대한 공개 라벨, 1상 용량 증량 연구를 진행한다.
- [0316] 연구 설계
- [0317] GDC-0077은 레트로졸과 함께(G+L) 6 또는 9mg으로 또는 팔보시클립 및 레트로졸과 함께(G+P+L) 3, 6 또는 9mg으로 경구로 일일(QD) 투여.
- [0318] 레트로졸은 2.5 mg으로 경구로 QD 투여. 팔보시클립은 28일 사이클에서 1-21일차에 125 mg으로 경구로 QD 투여 후, 7일간 투여하지 않음. 둘 모두 투여 라벨에 따라 투여.
- [0319] 주요 적격 기준: 종양 조직 또는 ctDNA에서 PIK3CA-돌연변이; 공복 혈당 ≤ 140 mg/dL, HbA1c $< 7\%$. 용량 확장을 위해 이전 CDK4/6 억제제는 금지되었고 (G+P+L군만) 최대 1회의 선행 전이성 화학요법이 허용되었다(양쪽 군).
- [0320] 조사자 평가당 항종양 활성을 평가하기 위해 RECIST v1.1에 의하여 스크리닝 시 및 8주마다 종양을 평가. 완전 또는 부분 반응, 또는 ≥ 24 주 지속되는 안정적인 질병으로 정의되는 임상적 유효반응율 (CBR)
- [0321] 약력학적 활성은 연구 전 및 연구 중(일일 GDC-0077 치료 2주 후), 면역조직화학(IHC)을 통해 종양 생검에서 및 ctDNA 샘플(FoundationACT)에서 평가되었다.
- [0322] 결과
- [0323] 임상 컷오프 기준으로 G+L에 37명의 환자가 등록되었고 G+P+L에 33명의 환자가 등록되었다.
- [0324] 모든 환자는 HR+/HER2- 유방암이 있는 폐경 후 여성이었다. 연령 중앙값은 G+L에서 58세(43-79), G+P+L에서 57세(37-80)였다. 0의 ECOG는 G+L에서 25명의 환자(68%), G+P+L에서 20명의 환자(61%)에서 보고되었다. BMI ≥ 30 (비만)인 8명의 환자가 G+L(22%)에 등록되었고 10명의 환자가 G+P+L(30%)에 등록되었다.
- [0325] 전이성 환경에서 선행 암 요법 횟수의 중앙값은 G+L에서 3(0-11)회, G+P+L에서 2(0-4)회였다.
- [0326] 전이성 환경에서 선행 화학요법으로 치료받은 환자의 수는: G+L에서 18명의 환자 (49%), 그리고 G+P+L에서 14명의 환자 (42%)였다.
- [0327] GDC-0077 치료 기간 중앙값은 G+L군에서 3.7개월(범위 0.2-17.3), G+P+L군에서 11.5개월(범위 1.3-23.9)이었고, 양쪽 군에서 GDC-0077 누적 용량 강도는 98%였다. 레트로졸 누적 용량 강도는 G+L에서 100%, G+P+L에서 99%였다. 팔보시클립 누적 용량 강도는 G+P+L에서 86%였다.
- [0328] 70명의 환자 중 51명은 주로 질병 진행으로 인해, G+P+L군에서 1명은 3등급 고혈당증으로 인해 치료를 중단했다 (G+L에서는 AE로 인한 중단 없음).
- [0329] 결과 - 안전성
- [0330] 가장 빈번한 치료 관련(TR) AE 및 3-4 등급 TRAE를 G+L은 표 3에 그리고 G+P+L은 표 4에 나타낸다.

[0331] 표 3. >10% 환자에서의 그리고 3-4 등급 TRAE에 상응하는 GDC-0077 + 레트로졸 (N=37)에 대한 TRAE

	모든 등급	3-4 등급
≥1 AE 인 총 환자 수	35 (95%)	11 (30%)
고혈당증	25 (68%)	7 (19%)
구역질	14 (38%)	-
구내염 ¹	11 (30%)	-
설사	10 (27%)	-
미각 장애	9 (24%)	-
피로	8 (22%)	2 (5%)
식욕 감소	7 (19%)	-
입안 건조	6 (16%)	-
구토	5 (14%)	-
관절통	4 (11%)	-

[0332]

[0333] ¹ 구내염 그룹의 용어 = 구내염, 점막 염증, 구강 궤양, 설염, 입술 궤양, 구개 궤양 및 혀 궤양.

[0334] 표 4. GDC-0077 + 팔보시클립 + 레트로졸 (N=33)에 대한, >10% 환자에서의 그리고 3-4 등급 TRAE에 상응하는 TRAE

	모든 등급	3-4 등급
≥1 AE 인 총 환자 수	33 (100%)	27 (82%)
호중구 감소증	26 (79%)	21 (64%)
구내염 ¹	22 (67%)	1 (3%)
고혈당증	18 (55%)	6 (18%)
빈혈	17 (52%)	1 (3%)
설사	15 (46%)	-
탈모증	14 (43%)	-
구역질	13 (39%)	-
혈소판 감소증	13 (39%)	2 (6%)
식욕 감소	12 (36%)	-
미각 장애	9 (27%)	-
발진 ²	9 (27%)	-
구토	8 (24%)	-
근육 경련	7 (21%)	-
입안 건조	7 (21%)	1 (3%)
무력증	6 (18%)	-
백혈구감소증	6 (18%)	3 (9%)
피로	4 (12%)	-
복통	4 (12%)	-
체중 감소	4 (12%)	-
말초 신경병증	4 (12%)	-
피부 건조	4 (12%)	-
GERD	4 (12%)	-
림프구감소증	4 (12%)	3 (9%)

[0335]

[0336] ¹ 구내염 그룹의 용어 = 구내염, 점막 염증, 구강 궤양, 설염, 입술 궤양, 구개 궤양 및 혀 궤양.

[0337] ² 발진 그룹의 용어 = 발진, 반구진 발진, 여드름형 피부염, 홍반 및 전신 발진.

[0338] G+L군에서는 4등급 TRAE가 보고되지 않았다; 4등급 TRAE에는 G+P+L군에서 호중구감소증(6명의 환자, 18%) 및 저 인산혈증(1명의 환자, 3%)이 포함되었다.

[0339] 최대 9mg QD의 GDC-0077 용량과의 병용시 보고된 용량 제한 독성은 없었다.

[0340] 고혈당증은 경구 항고혈당제로 관리할 수 있었다. G+L군 환자 9명(24%)에서 GDC-0077 용량 중단이, G+L군 환자 2명(5%), 그리고 G+P+L군 환자 8명(24%) 및 환자 1명(3%)에서 GDC-0077 용량 감소가 발생했다.

[0341] 호중구감소증은 팔보시클립 + 내분비 요법 연구에서 발표된 데이터와 유사했다 (Cristofanilli et al, Lancet Oncol 2016). 그 결과 10명(30%)의 환자에서 팔보시클립의 용량 중단이 발생했고 12명의 환자(36%)에서 팔보시클립의 용량 감소가 발생했다.

[0342] 구내염(구내염, 점막 염증, 구강 궤양, 설염, 입술 궤양, 구개 궤양 및 혀 궤양 포함)은 텍사메타손 구강청결제 치료에 반응했다.

[0343] 발진(발진, 반구진 발진, 여드름형 피부염, 홍반, 전신 발진 포함)은 G+L군의 환자 4명 (11%)에서 (1명의 환자 [3%]에서 관련됨). 및 G+P+L 군의 환자 11명 (33%)에서(9명의 환자[27%]에서 관련됨) 발생하였다. 모두 1등급이

었다.

[0344] 결과 - 임상 활성

[0345] G+L군에서, 6명의 환자에서 PR이 보고되었으며 (최고 전체 반응율: 16%), 3명의 환자에서 PR이 (확정된 ORR: 8%) 그리고 13명의 환자 (35%)에서 CBR이 확인되었다 (도 4). * p110 α 돌연변이: KIN = 키나제 도메인 (H1047, M1043); HEL = 나선형 도메인 (E545, E542, Q546); Mu1 = 다중 돌연변이; O = 기타: N345K. ** 선행 AI = 선행 아로마타제 억제제; A = 보조제; M = 전이성 환경, B = 보조제 및 전이성 모두. 보라색 사각형은 치료시 >6개월 임을 나타낸다.

[0346] 측정 가능한 질병이 있는 31명의 환자 중 최고의 전체 반응율은 19%였고 확정된 ORR은 10%였다 (1명의 환자는 기준값 이후 종양 평가를 받지 않았다).

[0347] G+P+L군에서, 15명의 환자에서 PR이 보고되었으며 (최고 전체 반응율: 46%), 13명의 환자에서 PR이 (확정된 ORR: 39%) 그리고 26명의 환자 (79%)에서 CBR이 확인되었다 (도 5). * p110 α 돌연변이: KIN = 키나제 도메인 (H1047, M1043); HEL = 나선형 도메인 (E545, E542, Q546); Mu1 = 다중 돌연변이; O = 기타: N345K. ** 선행 AI = 선행 아로마타제 억제제; A = 보조제; M = 전이성 환경, B = 보조제 및 전이성 모두. 보라색 사각형은 치료시 >6개월 임을 나타낸다.

[0348] 측정 가능한 질병이 있는 25명의 환자 중 최고 전체 반응율은 60%, 확정된 ORR은 52%였다.

[0349] 결과 - 약동학

[0350] 예비 결과는 GDC-0077의 혈장 노출이 본 연구에서 단일 제제와 병용군들 간에 유사함을 나타낸다.

[0351] 유사하게, GDC-0077과 병용하여 투여된 팔보시클립 및 레트로졸의 약동학은 문헌에 보고된 이들 제제의 단일 제제 PK와 유사하다.

[0352] 본 연구에서 투여된 GDC-0077과 병용 약물(팔보시클립 및 레트로졸) 사이에는 약물-약물 상호작용이 없었다.

[0353] 결과 - 약리학

[0354] 페어링된 종양 생검에서 PI3K 경로 효과기(pAKT, pS6)의 강력한 PD 하향조절이 관찰되었다.

[0355] ctDNA에 의한 PIK3CA 돌연변이 대립유전자 빈도는 사용 가능한 대부분의 샘플에서 사이클 1의 1일차와 사이클 1의 15일차 사이에 감소하였다.

[0356] 결론

[0357] GDC-0077을 레트로졸과 병용하고 팔보시클립과는 병용하거나 병용하지 않은 1b상 연구는 GDC-0077을 이의 단일 제제 2상 권장 용량 9 mg과 표준 용량의 레트로졸 및 팔보시클립을 병용하였을 때 관리가능한 안전성 프로파일을 입증하였다.

[0358] GDC-0077, 팔보시클립 또는 레트로졸에 있어서, 이들을 병용하여 투여하였을 때 이들의 단일 제제 PK와 비교하여 PK DDI가 관찰되지 않았다.

[0359] 우수한 예비 항종양 활성은 3, 6, 및 9mg의 GDC-0077 용량에서 그리고 둘 모두의 병용에서 관찰되었으며 ORR은 G+L군에서 10%, G+P+L군에서 52%였다.

[0360] 종양 생검에서 IHC에 의해 그리고 ctDNA 역학에서 약리학 조절이 관찰되었다.

[0361] 실시예 4GDC-0077/폴베스트란트 병용에 대한 임상 연구

[0362] 폴베스트란트와 병용시 GDC-0077 일일 경구투여에 대한 공개 라벨, 1/1b상 연구를 진행한다.

[0363] 연구 설계

[0364] GDC-0077은 각 28일 사이클의 1-28일차에 일일 1회 9mg으로 경구 투여되었다. 폴베스트란트(F)는 허용불가능한 독성 또는 질병 진행이 있을 때까지 사이클 1의 1일 및 15일차 및 각 후속 사이클의 1일차에 500mg으로 근육내 투여되었다.

[0365] 안전성 (NCI-CTCAE v4), PK, 및 예비 항종양 활성 (임상적 유효반응율 [CBR]: ≥24주 동안 RECIST v1.1 안정적

인 질병, 부분 반응 [PR], 또는 완전 반응)을 평가했다. G의 PK에 대한 표준 고지방 식사의 효과는 단일 투여 후 및 정상 상태에서 평가되었다. 순환 종양(ct) DNA 샘플을 사용하여 관련 신호 및 약력학(PD) 바이오마커를 평가했다.

[0366] 결과

[0367] 임상 컷오프 시점에서 20명의 환자가 G + F 군의 식품 효과 부분에 등록되었다.

[0368] 모든 환자는 HR+/HER2- 유방암이 있는 폐경 후 여성이었다. 연령 중앙값 54.5세 (범위: 31-85); 환자 17명 (85%)은 ECOG 0; 환자 7명 (35%)은 BMI $\geq$ 30 kg/m² 및/또는 HbA1c $\geq$ 5.7% (요구되는 적격 기준 HbA1c < 7 %); 환자 15명 (75%)은 $\geq$ 2회차의 전이성 유방암에 대한 선행 요법; 환자 9명(45%)은 전이성 환경에서 한 번의 선행 화학요법으로 이전에 치료받음.

[0369] 안전성

[0370] 이 컷오프에서 20명의 환자들 중, GDC-0077 치료 기간 중앙값은 5.9 개월 (범위 1.7-17.8); 누적 용량 강도는 98%였다. 이상 반응 (AE)은 3명 환자(15%)에서 용량 감소를 가져왔다.

[0371] 가장 흔한 치료 관련 (TR) AE ($\geq$ 4명의 환자, 20%)는 고혈당증 (11, 55%), 설사 (10, 50%), 구내염 (그룹의 용어: 구내염, 점막 염증 및 구강 궤양; 9, 45%), 구역질 (8, 40%), 식욕 감소 (7, 35%), 미각 장애, 피로, 및 근육 경련 (각각 4명, 20%) 였다.

[0372] 3등급 이상의 TRAE는 고혈당증, 구역질, 림프구감소증, 과아밀라제혈증(hyperamylasemia) 및 고리파아제혈증(hyperlipasemia)(각 1명, 5%)이었다.

[0373] 약동학

[0374] GDC-0077과 폴베스트란트 병용시 PK는 단일 제제 PK와 유사했다. 공복 상태 또는 섭식 상태에서 투여 후 유사한 GDC-0077 노출(C_{max} 및 AUC₀₋₂₄)이 관찰되었다.

[0375] 임상 활성

[0376] 환자 17명(85%)이 치료를 중단했으며 모두 방사선/임상 질병 진행으로 인한 것이었다. 전체적으로, 측정가능한 질병이 있는 5/14명의 환자에서 PR (36%; 2명은 선행 F를; 4명은 선행 CDK4/6i를 투여받음)이 있었으며, 그 중 2명의 환자 (14%)에서 확정된 PR이 있었다 (도 6). 임상적 유효반응율 (CBR)은 60% (12/20명의 환자)였다.

[0377] 약력학

[0378] 대부분의 환자는 치료 동안 감소된 ctDNA *PIK3CA*-돌연변이 대립유전자 빈도를 나타냈다(페어링된 ctDNA 데이터는 표시되지 않음).

[0379] 결론

[0380] GDC-0077 + 폴베스트란트는 관리 가능한 안전성 프로파일, GDC-0077 단독과 유사한 PK, 예비 항종양 활성 및 ctDNA에서 *PIK3CA* 돌연변이 대립유전자 빈도의 PD 조절을 입증하였다. 음식의 존재는 단일 상태 또는 정상 상태에서 GDC-0077 흡수 속도 또는 정도에 유의한 영향을 미치지 않았다.

[0381] 실시예 5 이나볼리십/팔보시클립/폴베스트란트 병용에 대한 1상 임상 연구

[0382] HR+/HER2-, *PIK3CA* 돌연변이 유방암 환자를 대상으로 이나볼리십(GDC-0077) 단독 및 내분비 요법 ± 팔보시클립 병용에 대한 1/1b상 연구를 진행한다(NCT03006172).

[0383] 연구 설계

[0384] E 및 F 군에서 허용불가능한 독성 또는 질병 진행시까지 이나볼리십 9 mg을 경구 일일 1회 + 팔보시클립 125 mg을 21/28 일 + 폴베스트란트 500 mg을 28일 사이클의 1일차 (및 사이클 1의 15일차)에 근육내 투여하였다.

[0385] F군에서, 환자들은 비만 및/또는 당뇨 전단계 (체질량 지수 $\geq$ 30 kg/m² 및/또는 헤모글로빈 A1c $\geq$ 5.7%)였다. 환자들은 또한 E군에서와 같이 사이클 1의 1일차 대신 15일차에 이나볼리십을 시작하기 전에 사이클 1의 1일차에 500mg으로 시작하여 일일 $\leq$ 2000mg의 메트포르민을 투여받았다.

[0386] 추가 주요 적격성 기준에는 폐경 전/후 상태, 로컬 또는 중앙검사실 종양 테스트에 따른 *PIK3CA*mut 종양, 동부

종양학 협력 그룹 (ECOG) 전신 활동도 0-1, E군의 경우 선행 PI3K 또는 CDK4/6 억제제 (CDK4/6i) 요법 없음, 및 ≤ 1 의 선행 화학요법 (F군에서 선행 CDK4/6i 요법 또는 화학요법에 대한 제한 없음)이 포함된다. 약물을 필요로 하는 당뇨병이 있거나 헤모글로빈 A1c $>7\%$ 인 환자들은 제외되었다.

[0387] *PIK3C4mut* 대립유전자 빈도는 연속 혈장 수집물로부터 얻은 순환 종양 (ct)DNA에서 FoundationACT™ (Cambridge, MA)를 사용하여 평가되었다.

[0388] 환자

[0389] 임상 컷오프 시점에서, 36명: E군에서 20명 그리고 F군에서 16명의 환자가 등록되었다. F군에서 등록이 진행중이었다. 기준 특성을 표 5에 나타낸다.

[0390] 표 5. 환자 특성 및 치료 노출

	E 군 (n = 20)	F 군 (n = 16)
연령 중앙값, 세 (범위)	55 (33-73)	65 (33-73)
체질량 지수 중앙값, kg/m ² (범위)	25 (19.2-38.0)	33 (28.4-42.1)
ECOG 전신 활동도 0, n (%)	10 (50%)	8 (50%)
≥ 2 차의 mBC 에 대한 선행 요법, n (%)	5 (25%)	13 (81%)
선행 풀베스트란트, n (%)	3 (15%)	12 (75%)
선행 CDK4/6 억제제, n (%)	0	10 (63%)
이나볼리십 치료 기간 중앙값, 개월 (범위)	6.8 (1.1-17.7)	6.3 (1.2-15.3)
누적 이나볼리십 용량 강도 중앙값	93%	91%
누적 팔보시클립 용량 강도 중앙값	86%	95%
누적 풀베스트란트 용량 강도 중앙값	100%	100%

[0391]

[0392] 16명의 환자 (44%)가 치료를 중단했다: 14명은 방사선학상의 질병 진행으로 인해 (E군에서 5명, F군에서 9명); 1명은 이상 반응 (AE; F군에서 치료 관련 2등급 지방층염)으로 인해; 그리고 1명은 철회 (F군).

[0393] 안전성

[0394] 1등급 발진(그룹의 용어, 발진, 반구진 발진, 여드름형 피부염으로 정의됨)은 E군에서 2명의 환자(10%), F군에서 1명의 환자(6.3%)에서 보고되었다.

[0395] 고혈당증은 E군의 환자 8명 (40%) 및 F군의 환자 9명 (56%) (메트포르민 추가)에서 항고혈당제를 사용하여, 그리고 E군의 환자 5명 (25%) 및 F군의 환자 9명 (56%)에서 이나볼리십 용량을 조절하여 관리되었다. F군의 환자 3명 (19%)은 이나볼리십 용량 감소가 필요했다 (E군에서는 없음). 비만 및/또는 당뇨 전단계 환자에서 메트포르민으로 사전 치료하였음에도 불구하고 F군의 환자 7명(44%)에서 3-4등급 고혈당증이 관찰되었다 (표 6).

[0396] 구내염(그룹의 용어)은 양쪽 군 모두에 걸쳐 환자의 67%(24/36)에서 보고되었으며 대다수는 텍사메타손 구강 세척제로 관리되었다(대부분의 경우 예방이 아닌 치료제로 사용됨).

[0397] 호중구감소증은 E군의 환자 12명(60%), F군의 환자 2명(13%)에서 팔보시클립 용량 조절(중단 및/또는 감소)로 관리되었다. E군의 환자 3명(15%)은 팔보시클립 용량 감소가 필요했다(F군에서는 없음).

[0398] 양쪽 군에서 5등급 AE는 보고되지 않았다.

[0399] 표 6. 양쪽 군의 ≥ 4 명 환자에서의 치료 관련 AE(메트포르민 관련 AE 제외), 및 치료 관련 3-4등급에 해당하는 AE

	E 군 (n = 20)		F 군 (n = 16)	
	모든 등급	3-4 등급	모든 등급	3-4 등급
≥1 AE 인 총 환자 수 (%)	20 (100%)	16 (80%)	14 (88%)	12 (75%)
호중구 감소증	17 (85%)	13 (65%)	9 (56%)	9 (56%)
구내염*	16 (80%)	2 (10%)	8 (50%)	0
고혈당증	12 (60%)	3 (15%)	11 (69%)	7 (44%)
설사	9 (45%)	1 (5%)	8 (50%)	0
혈소판 감소증†	9 (45%)	4 (20%)	3 (19%)	1 (6%)
빈혈	7 (35%)	1 (5%)	4 (25%)	2 (13%)
구역질	5 (25%)	0	8 (50%)	0
식욕 감소	5 (25%)	0	4 (25%)	0
피로	5 (25%)	0	3 (19%)	1 (6%)
탈모증	4 (20%)	0	3 (19%)	0
무력증	4 (20%)	0	0	0
시야 흐림	0	0	4 (25%)	0
소화불량	0	0	4 (25%)	0

* 구내염 (그룹의 용어)은 설통, 점막염, 점막 염증, 구강 궤양, 입술 궤양으로 정의되었다.

† 혈소판 감소증(그룹의 용어)은 혈소판 감소증, 혈소판 수 감소로 정의되었다.

임상 활성

E군 및 F군에서 항종양 활성의 폭포 그래프를 각각 도 7 및 도 8에 나타낸다. 전체적으로, 측정가능한 질병이 있는 환자들 중에서: E군의 환자 15명 중 6명(40%)에서 부분 반응 (PR)이 있었으며; F군의 환자 2/15명(13%)에서 PR이 있었다 (둘 모두 선행 폴베스트란트를 투여받았음). 모두 확정된 PR이었다. 임상적 유효반응율 (≥24주 동안의 안정적인 질병, PR, 또는 완전 반응 [CR]으로 정의됨)은 58%였다 (21/36명의 환자: E군에서 12명; F군에서 9명). 기준선에서 평가가능한 질병이 있는 E군의 환자 1명에서 CR이 있었다.

약동학

이나볼리십과 팔보시클립 + 폴베스트란트 병용의 약동학은 단일 제제 이나볼리십의 약동학과 유사했다.

투여된 이나볼리십과 병용 요법(팔보시클립 및 폴베스트란트[및 메트포르민]) 사이에 약물-약물 상호작용은 없었다.

약력학

PIK3C Δ mut 대립유전자 빈도의 ctDNA 분석 데이터는 제한적이었다. 그러나 안정적인 질병 또는 PR을 경험한 일부 환자들에서 시간이 지남에 따라 *PIK3C Δ mut* 대립유전자 빈도의 감소가 관찰되었다.

결론

본 1/1b상 연구는 단일 제제 권장 용량인 9mg의 이나볼리십과 표준 용량의 팔보시클립 + 폴베스트란트를 병용할 때 관리 가능한 안전성 프로파일을 입증했으며, 예상치 못한 안전성 신호가 없었고 이나볼리십 단독 요법과 유사한 약동학을 입증하였다. F군에 등록된 비만 및/또는 당뇨 전단계 환자에서 이나볼리십 전에 메트포르민을 시작했음에도 불구하고 고혈당증이 자주 발생했다.

40% 반응율의 고무적인 예비 항종양 활성이 E군에서 관찰되었다 (F군에서 13%). *PIK3C Δ mut* 대립유전자 빈도의 조절에 관한 데이터는 제한적이었다.

실시예 6 이나볼리십/팔보시클립/폴베스트란트 병용에 대한 3상 임상 연구

치료 중 또는 보조 내분비 요법 완료 후 12개월 이내 질병이 진행되고 전이성 질병에 대해 선행 전신 요법을 받

은 적이 없는, PIK3CA-돌연변이, 호르몬 수용체(HR) 양성, HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 이나볼리십 (GDC-0077)을 팔보시클립 및 폴베스트란트와 병용시 효능, 안전성 및 약동학을 위약 + 팔보시클립 및 폴베스트란트와 비교하여 평가하기 위해 다기관, 국제, 3상 무작위배정, 이중 맹검, 위약 대조 연구가 설계된다.

- [0415] 실험군 및 처치
- [0416] 실험군: GDC-0077 + 팔보시클립 + 폴베스트란트
- [0417] 참가자는 다음을 투여받는다: (a) 각 28일 사이클의 1-28일차에 경구 GDC-0077; (b) 각 28일 사이클의 1-21일차에 경구 팔보시클립; 및 (c) 대략 4주 마다 근육내 (IM) 폴베스트란트.
- [0418] 위약 비교군: 위약 + 팔보시클립 + 폴베스트란트
- [0419] 참가자는 다음을 투여받는다: (a) 각 28일 사이클의 1-28일차에 경구 위약; (b) 각 28일 사이클의 1-21일차에 경구 팔보시클립; 및 (c) 대략 4주 마다 근육내 (IM) 폴베스트란트.
- [0420] 결과 측정
- [0421] 1차 결과 측정:
- [0422] 1. 무진행 생존 (PFS)
- [0423] [시간 프레임: 무작위배정시부터 질병 진행의 첫 발생 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 먼저 일어나는 시점까지 (최대 6년)]
- [0424] 2차 결과 측정:
- [0425] 2. 객관적 반응율 (ORR)
- [0426] [시간 프레임: 최대 6년]
- [0427] 3. 최고 전체 반응율 (BOR)
- [0428] [시간 프레임: 최대 6년]
- [0429] 4. 반응 지속기간 (DOR)
- [0430] [시간 프레임: 첫 CR 또는 PR 발생시부터 질병 진행의 첫 발생 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 먼저 일어나는 시점까지 (최대 6년)]
- [0431] 5. 임상적 유효반응율 (CBR)
- [0432] [시간 프레임: 최대 6년]
- [0433] 6. 전체 생존 (OS)
- [0434] [시간 프레임: 무작위배정시부터 임의의 원인으로 인한 사망시까지 (최대 6년)]
- [0435] 7. 통증 악화까지의 시간 (TTD)
- [0436] [시간 프레임: 치료: 사이클 1-3의 1일차, 이후 치료 중단시까지 그 외 모든 사이클의 1일차. 치료 후: 8주마다 2년 동안, 이후 연구 종료시까지 12주 마다 (최대 6년)]
- [0437] 8. 신체 기능에서의 TTD
- [0438] [시간 프레임: 치료: 사이클 1-3의 1일차, 이후 치료 중단시까지 그 외 모든 사이클의 1일차. 치료 후: 8주마다 2년 동안, 이후 연구 종료시까지 12주 마다 (최대 6년)]
- [0439] 9. 역할 기능에서의 TTD
- [0440] [시간 프레임: 치료: 사이클 1-3의 1일차, 이후 치료 중단시까지 그 외 모든 사이클의 1일차. 치료 후: 8주마다 2년 동안, 이후 연구 종료시까지 12주 마다 (최대 6년)]
- [0441] 10. 전반적인 건강 상태에서의 TTD
- [0442] [시간 프레임: 치료: 사이클 1-3의 1일차, 이후 치료 중단시까지 그 외 모든 사이클의 1일차. 치료 후: 8주마다

2년 동안, 이후 연구 종료시까지 12주 마다 (최대 6년)]

11. 이상 반응이 있는 참가자들의 백분율

[시간 프레임: 무작위 배정시부터 연구 종료시까지 (최대 6년)]

12. GDC-0077의 혈장 농도

[시간 프레임: 기준선으로부터 연구 종료시까지 예정된 간격으로 (최대 6년)]

13. 팔보시클립의 혈장 농도

[시간 프레임: 기준선으로부터 연구 종료시까지 예정된 간격으로 (최대 6년)]

14. 폴베스트란트의 혈장 농도

[시간 프레임: 기준선으로부터 연구 종료시까지 예정된 간격으로 (최대 6년)]

적격

연구의 한 구체예에서, 18세 이상; 모든 성별 (성별 기반이 아님)의 환자들이 허용된다. 건강한 지원자들은 허용되지 않는다. 대상 모집단 포함 및 제외 기준은 다음과 같다.

포함 기준

● HR+/HER2- 유방암 진단 확정

● 근치 요법을 받을 수 없는 전이성 또는 국소 진행성 질병

● 보조 내분비 치료 중 또는 아로마타제 억제제 또는 타목시펜을 사용한 보조 내분비 요법 완료 후 12개월 이내에 질병 진행

● 폐경 전/전후인 경우, 사이클 1의 1일차 이전 적어도 2주 동안 LHRH 효능제 요법을 받음

● 바이오마커 적격성 확정(특정 테스트를 통한 PIK3CA의 특정 돌연변이 검출)

● 신선한 또는 보관 종양 조직 표본 제공에 동의

● 고형 종양의 반응 평가 기준, 버전 1.1에 따른 측정가능한 질병; “뼈에만” 질병이 있는 경우, 측정가능한 것으로 간주되더라도, 적격이 아님

● 0 또는 1의 동부 종양학 협력 그룹 전신 활동도

● > 6 개월의 기대 수명

● 연구 치료 시작 전 14일 이내 적절한 혈액학적 및 장기 기능.

제외 기준

● 화생성 유방암

● 연수막 질병 또는 암종성 수막염의 병력

● 전이성 유방암에 대한 모든 선행 전신 요법

● 폴베스트란트 또는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제로 선행 치료

● PI3K, AKT, 또는 mTOR 억제제, 또는 그 작용 기전이 PI3K-AKT-mTOR 경로를 억제하는 제제로 선행 치료

● 연구 시작 시점에 지속적인 전신 치료를 필요로 하는 제2형 당뇨병; 또는 제1형 당뇨병의 병력

● 공지되고 치료되지 않은 또는 활성 CNS 전이.

치료된 CNS 전이의 병력이 있는 환자는 적격임.

● 한쪽 눈의 활성 염증 또는 감염 병태, 또는 연구 치료 기간 동안 수술이 필요할 것으로 예상되는 임의의 눈 병태

● 증상이 있는 활동성 폐질환 또는 일일 산소 공급을 요함

- [0475] ● 염증성 장질환 또는 활동성 장염 병력
- [0476] ● 연구 시작 전 2주 이내에 항암 요법
- [0477] ● 무작위 배정 전 4주 이내 연구용 약물(들)
- [0478] ● $\geq 25\%$ 의 골수에 대한 선행 방사선 요법, 또는 조혈모세포 또는 골수 이식
- [0479] ● 만성 코르티코스테로이드 요법 또는 면역억제제
- [0480] ● 연구 기간 동안 또는 연구 치료제의 최종 투여 후 60일 이내에 임신, 수유 중 또는 모유 수유 중이거나 임신할 계획
- [0481] ● 사이클 1의 1일차 이전 28일 이내 주요 수술 또는 심각한 외상성 손상
- [0482] 추가 구체예 A
- [0483] 구체예 A1. PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 사용하기 위한 병용요법제로서, 이때 상기 병용요법제는 다음을 포함하고:
 - [0484] (i) 이나볼리십;
 - [0485] (ii) 팔보시클립; 및
 - [0486] (iii) 폴베스트란트,
 그리고 이때 상기 병용요법제는 28일 사이클에 걸쳐 투여되는, 병용요법제.
- [0488] 구체예 A2. PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료에 사용하기 위한 병용요법제로서, 이때 상기 병용요법제는 다음을 포함하는 투여 요법을 포함하는 병용 요법으로 투여되는, 병용요법제:
 - [0489] a. 이나볼리십을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여;
 - [0490] b. 팔보시클립을 첫 번째 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여; 및
 - [0491] c. 폴베스트란트를 첫 번째 28일 사이클의 1일 및 15일차에 투여.
- [0492] 구체예 A3. 구체예 A2에 있어서, 투여 요법은 다음을 포함하는 1회 이상의 추가 28일 사이클을 추가로 포함하는, 병용요법제:
 - [0493] a. 이나볼리십을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여;
 - [0494] b. 팔보시클립을 각 추가 28일 사이클의 1-21일차에 투여; 및
 - [0495] c. 폴베스트란트를 각 추가 28일 사이클의 1일차에 투여.
- [0496] 구체예 A4. 구체예 A1-A3 중 어느 하나에 있어서, 이나볼리십은 9 mg 양으로 투여되는, 병용요법제.
- [0497] 구체예 A5. 구체예 A4에 있어서, 이나볼리십은 경구 정제로 9 mg의 양으로 투여되는, 병용요법제.
- [0498] 구체예 A6. 구체예 A1-A5 중 어느 하나에 있어서, 팔보시클립은 경구 캡슐 또는 정제로 125 mg의 양으로 투여되는, 병용요법제.
- [0499] 구체예 A7. 구체예 A1-A6 중 어느 하나에 있어서, 폴베스트란트는 근육내 (IM) 주입에 의해 500 mg 양으로 투여되는, 병용요법제.
- [0500] 구체예 A8. PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 사용하기 위한 병용요법제로서, 이때 상기 병용요법제는 다음을 포함하고:
 - [0501] (i) 이나볼리십;
 - [0502] (ii) 팔보시클립; 및
 - [0503] (iii) 레트로졸,
 그리고 이때 상기 병용 요법은 28일 사이클에 걸쳐 투여되는, 병용요법제.
- [0504]

- [0505] 구체예 A9. PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료에 사용하기 위한 병용요법제로서, 이때 상기 병용요법제는 다음을 포함하는 투여 요법을 포함하는 병용 요법으로 투여되는, 병용요법제:
- [0506] a. 이나볼리십을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여;
- [0507] b. 팔보시클립을 첫 번째 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여; 및
- [0508] c. 레트로졸을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여.
- [0509] 구체예 A10. 구체예 A9에 있어서, 투여 요법은 다음을 포함하는 1회 이상의 추가 28일 사이클을 추가로 포함하는, 병용요법제:
- [0510] a. 이나볼리십을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여;
- [0511] b. 팔보시클립을 각 추가 28일 사이클의 1-21일차에 투여; 및
- [0512] c. 레트로졸을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여.
- [0513] 구체예 A11. 구체예 A8-A10 중 어느 하나에 있어서, 이나볼리십은 3, 6 또는 9 mg 양으로 투여되는, 병용요법제.
- [0514] 구체예 A12. 구체예 A11에 있어서, 이나볼리십은 9 mg 양으로 투여되는, 병용요법제.
- [0515] 구체예 A13. 구체예 A12에 있어서, 이나볼리십은 경구 정제로 9 mg의 양으로 투여되는, 병용요법제.
- [0516] 구체예 A14. 구체예 A8-A13 중 어느 하나에 있어서, 팔보시클립은 경구 캡슐 또는 정제로 125 mg의 양으로 투여되는, 병용요법제.
- [0517] 구체예 A15. 구체예 A8-A14 중 어느 하나에 있어서, 레트로졸은 경구 정제로 2.5 mg의 양으로 투여되는, 병용요법제.
- [0518] 구체예 A16. 구체예 A1-A15 중 어느 하나에 있어서, PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 종양 성장을 억제 또는 종양 퇴행을 생성/증가시킴에 사용하기 위한, 병용요법제.
- [0519] 구체예 A17. 구체예 A1-A16 중 어느 하나에 있어서, 환자는 근치 요법을 받을 수 없는 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가지는, 병용요법제.
- [0520] 구체예 A18. 구체예 A1-A17 중 어느 하나에 있어서, 환자는 보조 내분비 치료 중 또는 아로마타제 억제제 또는 타목시펜을 사용한 보조 내분비 요법 완료 후 12개월 이내에 질병 진행이 있는, 병용요법제.
- [0521] 구체예 A19. 구체예 A1-A18 중 어느 하나에 있어서, 환자는 연구 치료 시작 전 14일 이내에 적절한 혈액학적 및 장기 기능을 가지는, 병용요법제.
- [0522] 구체예 A20. 구체예 A1-A19 중 어느 하나에 있어서, 환자는 폐경 이후 환자인, 병용요법제.
- [0523] 구체예 A21. 구체예 A1-A20 중 어느 하나에 있어서, 팔보시클립을 함유하는 요법에 대한 유방암의 내성 발생을 예방 또는 지연시키기 위한, 병용요법제.
- [0524] 추가 구체예 B
- [0525] 구체예 B1. PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암 치료를 위한 약제의 제조에서 병용요법제의 용도로서, 이때 상기 병용요법제는 다음을 포함하고:
- [0526] (i) 이나볼리십;
- [0527] (ii) 팔보시클립; 및
- [0528] (iii) 플베스트란트,
- [0529] 그리고 이때 상기 병용 요법은 28일 사이클에 걸쳐 투여되는, 용도.
- [0530] 구체예 B2. PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료를 위한 약제의 제조에서 병용요법제의 용도로서, 이때 상기 병용요법제는 다음을 포함하는 투여 요법을 포함하는 병용

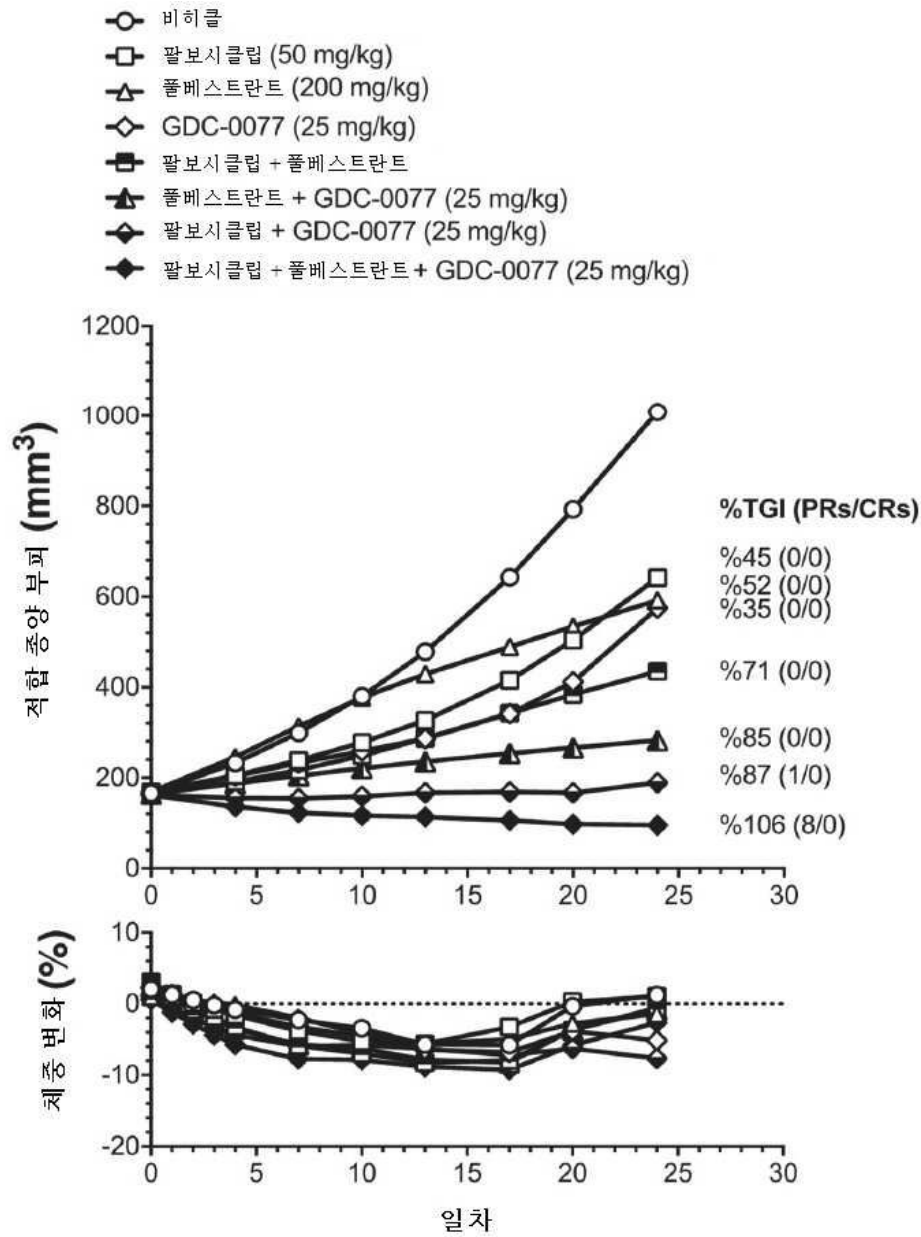
요법으로 투여되는, 용도:

- [0531] a. 이나볼리십을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여;
- [0532] b. 팔보시클립을 첫 번째 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여; 및
- [0533] c. 폴베스트란트를 첫 번째 28일 사이클의 1일 및 15일차에 투여.
- [0534] 구체예 B3. 구체예 B2에 있어서, 투여 요법은 다음을 포함하는 1회 이상의 추가 28일 사이클을 추가로 포함하는, 용도:
- [0535] a. 이나볼리십을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여;
- [0536] b. 팔보시클립을 각 추가 28일 사이클의 1-21일차에 투여; 및
- [0537] c. 폴베스트란트를 각 추가 28일 사이클의 1일차에 투여.
- [0538] 구체예 B4. 구체예 B1-B3 중 어느 하나에 있어서, 이나볼리십은 9 mg 양으로 투여되는, 용도.
- [0539] 구체예 B5. 구체예 B4에 있어서, 이나볼리십은 경구 정제로 9 mg의 양으로 투여되는, 용도.
- [0540] 구체예 B6. 구체예 B1-B5 중 어느 하나에 있어서, 팔보시클립은 경구 캡슐 또는 정제로 125 mg의 양으로 투여되는, 용도.
- [0541] 구체예 B7. 구체예 B1-B6 중 어느 하나에 있어서, 폴베스트란트는 근육내 (IM) 주입에 의해 500 mg 양으로 투여되는, 용도.
- [0542] 구체예 B8. PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암 치료를 위한 약제의 제조에서 병용요법제의 용도로서, 이때 상기 병용요법제는 다음을 포함하고:
- [0543] (i) 이나볼리십;
- [0544] (ii) 팔보시클립; 및
- [0545] (iii) 레트로졸,
- [0546] 그리고 이때 상기 병용요법제는 28일 사이클에 걸쳐 투여되는, 용도.
- [0547] 구체예 B9. PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 병용요법제의 용도로서, 이때 상기 병용요법제는 다음을 포함하는 투여 요법을 포함하는 병용 요법으로 투여되는, 용도:
- [0548] a. 이나볼리십을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여;
- [0549] b. 팔보시클립을 첫 번째 28일 사이클의 1-21일차에 QD로 투여; 및
- [0550] c. 레트로졸을 첫 번째 28일 사이클의 1-28일차에 QD로 투여.
- [0551] 구체예 B10. 구체예 B9에 있어서, 투여 요법은 다음을 포함하는 1회 이상의 추가 28일 사이클을 추가로 포함하는, 용도:
- [0552] a. 이나볼리십을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여;
- [0553] b. 팔보시클립을 각 추가 28일 사이클의 1-21일차에 투여; 및
- [0554] c. 레트로졸을 각 추가 28일 사이클의 1-28일차에 투여.
- [0555] 구체예 B11. 구체예 B8-B10 중 어느 하나에 있어서, 이나볼리십은 3, 6 또는 9 mg 양으로 투여되는, 용도.
- [0556] 구체예 B12. 구체예 B11에 있어서, 이나볼리십은 9 mg 양으로 투여되는, 용도.
- [0557] 구체예 B13. 구체예 B12에 있어서, 이나볼리십은 경구 정제로 9 mg의 양으로 투여되는, 용도.
- [0558] 구체예 B14. 구체예 B8-B13 중 어느 하나에 있어서, 팔보시클립은 경구 캡슐 또는 정제로 125 mg의 양으로 투여되는, 용도.
- [0559] 구체예 B15. 구체예 B8-B14 중 어느 하나에 있어서, 레트로졸은 경구 정제로 2.5 mg의 양으로 투여되는, 용도.

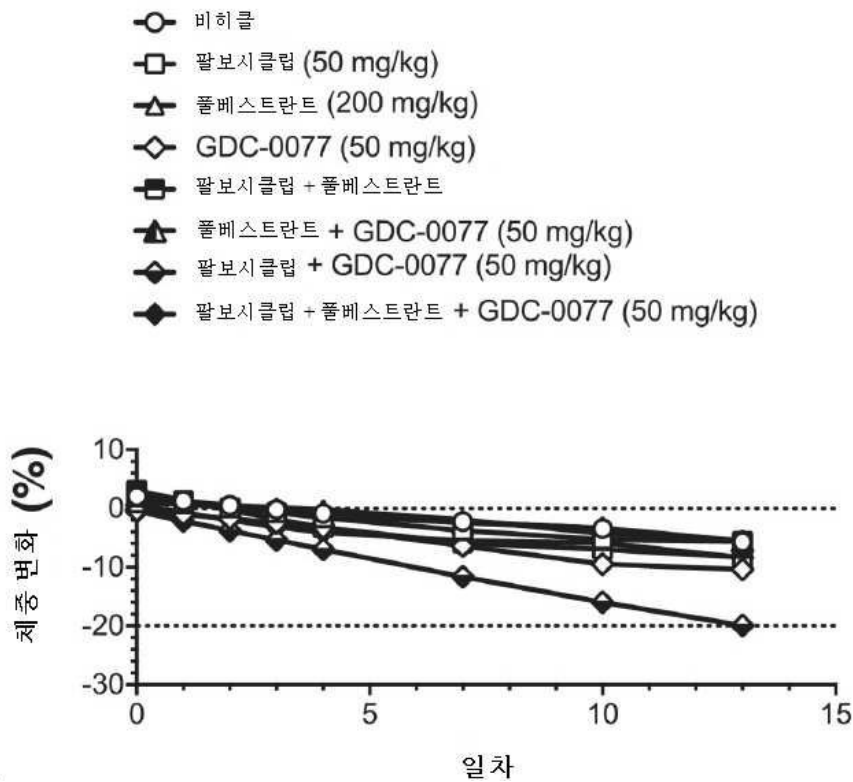
- [0560] 구체예 B16. 구체예 B1-B15 중 어느 하나의 병용요법제 또는 용도에 따라, PIK3CA 돌연변이, 호르몬 수용체 양성 및 HER2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가진 환자에서 종양 성장을 억제 또는 종양 퇴행을 생성/증가시키기 위한 약제의 제조에서 병용요법제의 용도.
- [0561] 구체예 B17. 구체예 B1-B16 중 어느 하나에 있어서, 환자는 근치 요법을 받을 수 없는 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 가지는, 용도.
- [0562] 구체예 B18. 구체예 B1-B17 중 어느 하나에 있어서, 환자는 보조 내분비 치료 중 또는 아로마타제 억제제 또는 타목시펜을 사용한 보조 내분비 요법 완료 후 12개월 이내에 질병 진행이 있는, 용도.
- [0563] 구체예 B19. 구체예 B1-B18 중 어느 하나에 있어서, 환자는 연구 치료 시작 전 14일 이내에 적절한 혈액학적 및 장기 기능을 가지는, 용도.
- [0564] 구체예 B20. 구체예 B1-B19 중 어느 하나에 있어서, 환자는 폐경 이후 환자인, 용도.
- [0565] 구체예 B21. 구체예 B1-B20 중 어느 하나의 병용요법제 또는 용도에 따라, 팔보시클립을 함유하는 요법에 대한 유방암의 내성 발생을 예방 또는 지연시키기 위한 약제의 제조에서 병용요법제의 용도.
- [0566] 전술한 설명 및 관련 도면에 제시된 개시내용의 이점을 갖는 본원에 제시된 발명들의 많은 변형 및 기타 구체예들은 이들 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에게 자명할 것이다. 그러므로, 본 발명은 개시된 특정 구체예들에 제한되지 않으며 변형들 그리고 기타 구체예들은 첨부된 청구범위에 속하는 것으로 함을 이해하여야 한다. 본원에서는 특정 용어가 사용되지만 제한의 목적이 아니라 일반적이고 설명적인 의미로만 사용된다.

도면

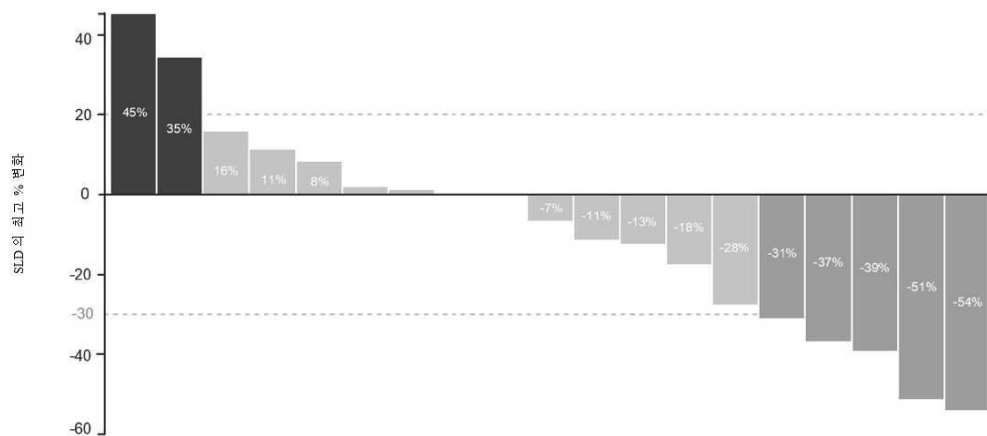
도면1



도면2

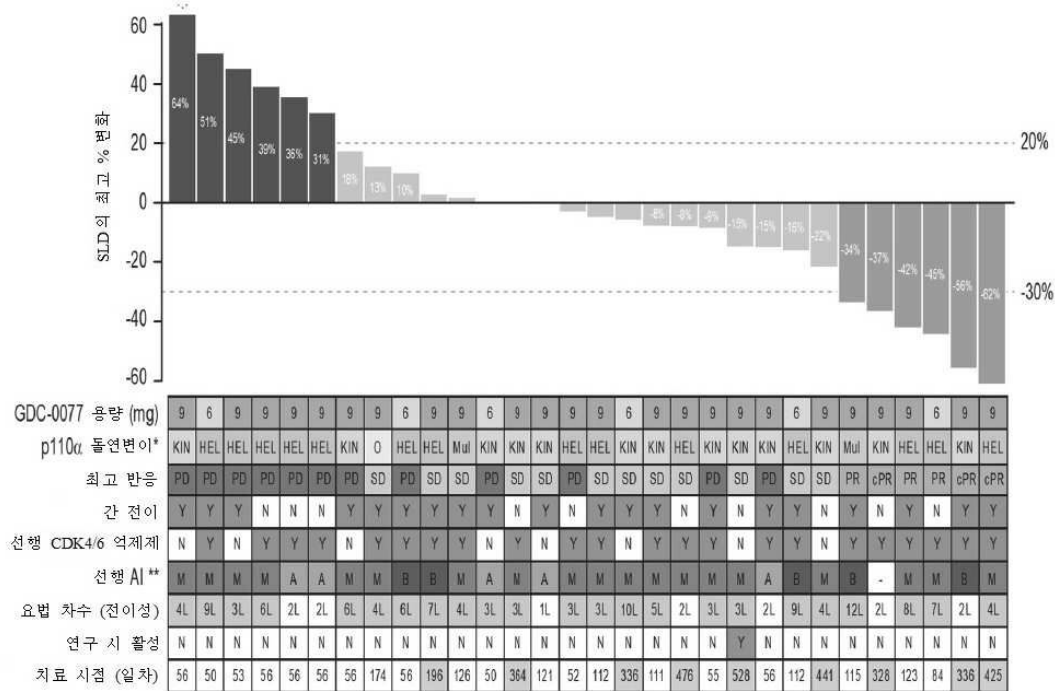


도면3

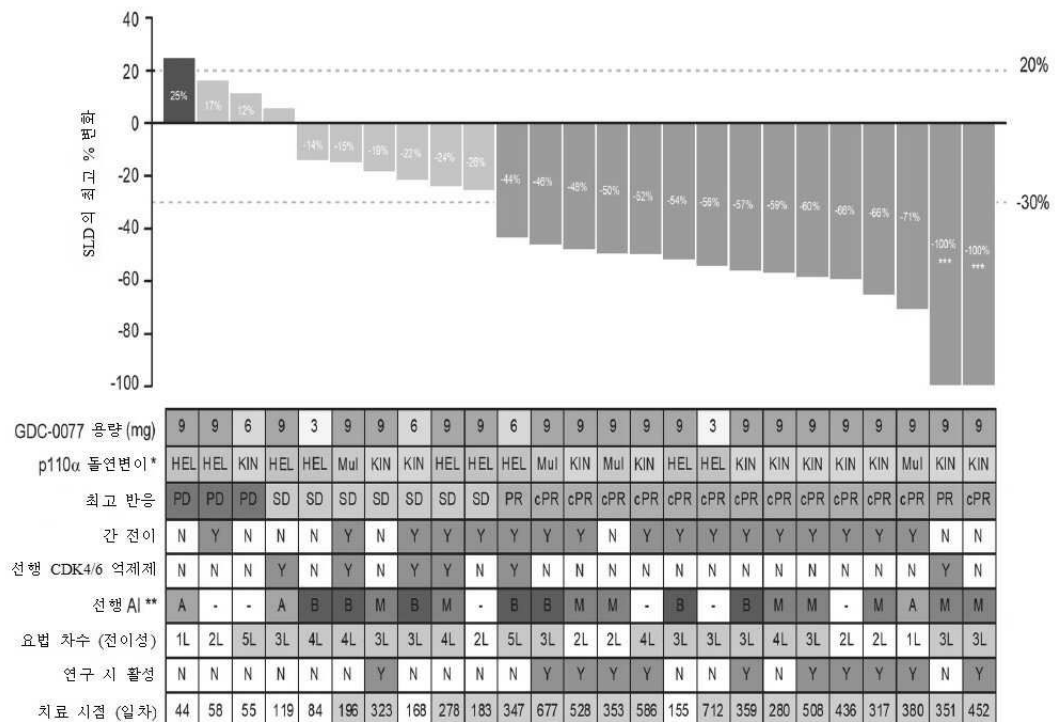


GDC-0077 용량 (mg)	12	6	12	6	9	6	9	6	6	9	12	6	12	9	9	9	9	6	9
p110 α 돌연변이	O	KIN	Mul	KIN	HEL	HEL	KIN	HEL	HEL	KIN	HEL	HEL	HEL	Mul	HEL	KIN	Mul	Mul	Mul
최고 반응	PD	PD	SD	SD	SD	PD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	cPR	cPR	PR	cPR	cPR
간 전이	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	N
선행 CDK4/6 억제제	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
요법 차수 (전이성)	3L	3L	4L	3L	5L	4L	2L	8L	8L	5L	5L	3L	6L	4L	13L	7L	3L	11L	4L
치료 시점 (일차)	55	35	175	115	56	52	224	73	108	112	90	115	90	288	259	232	174	281	176

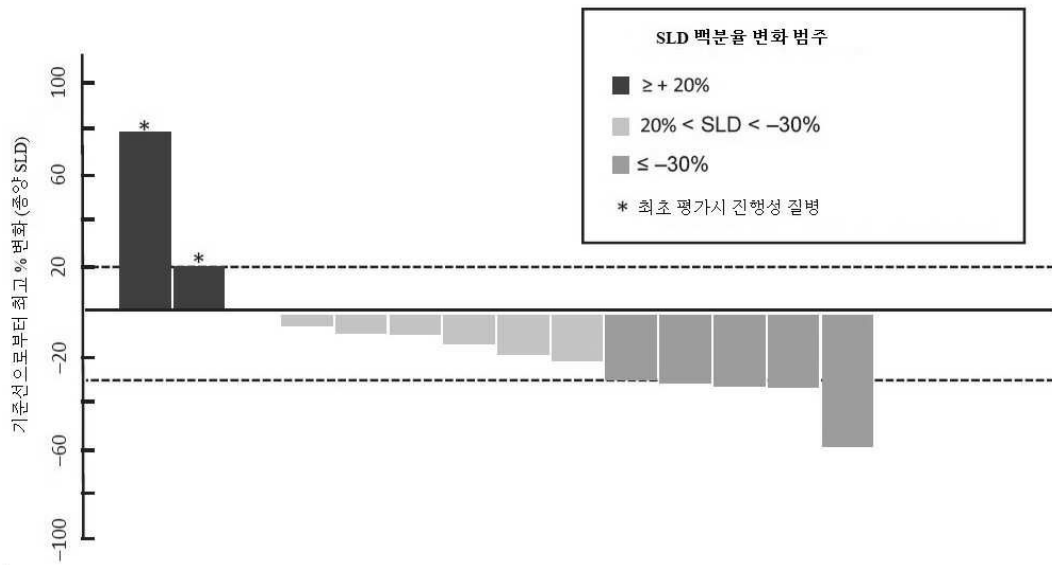
도면4



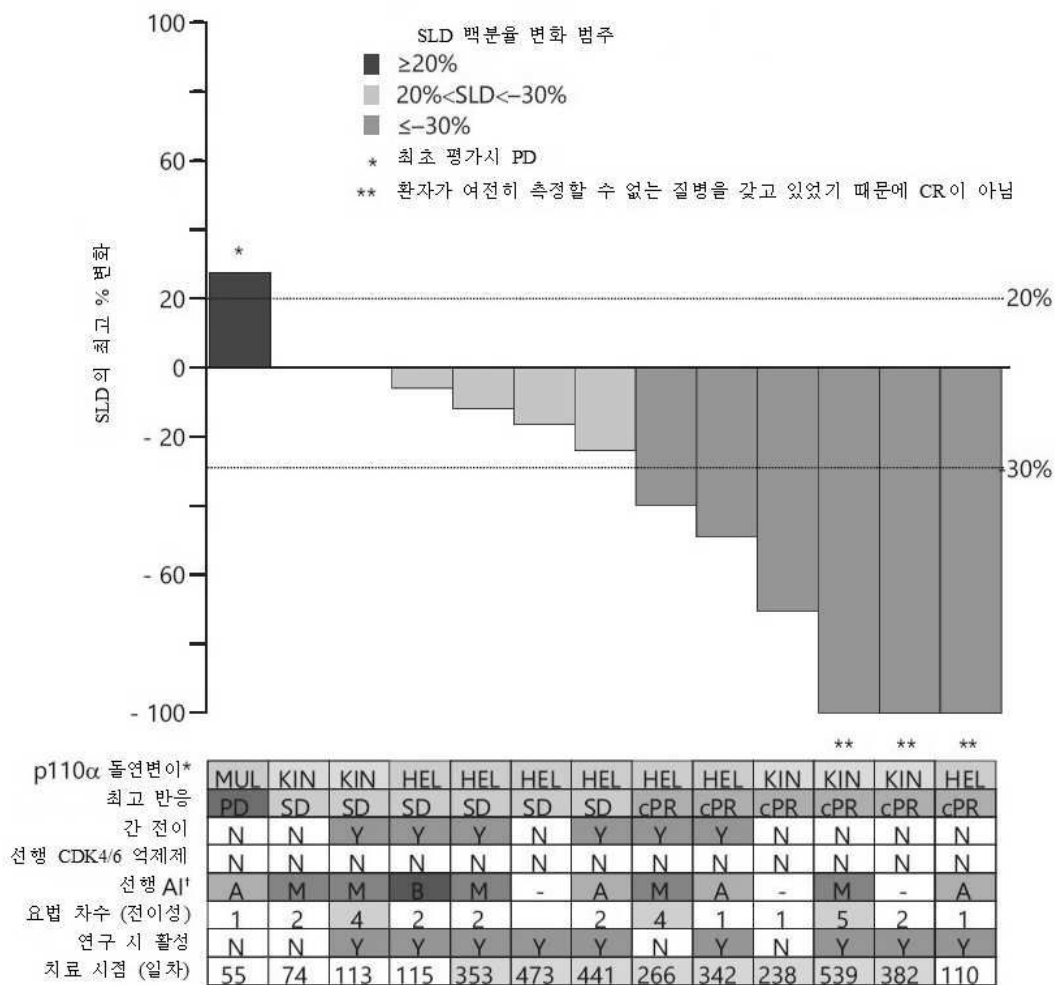
도면5



도면6



도면7



도면8

